



FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2024 | TOM 9, № 4 | VOL. 9, № 4

# ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

16+

DOI 10.23946/2500-0764-2024-9-4

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

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

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

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии: 650024,

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

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 30.11.2024 г.

Дата выхода в свет 25.12.2024 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.

Заказ № 1064.

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

31.4. Акушерство и гинекология

31.18. Внутренние болезни

31.20. Кардиология

32.1. Гигиена

32.2. Эпидемиология

33.3. Патологическая физиоло-  
гия (медицинские науки).

Полная версия журнала в элек-  
тронном виде доступна на сайте  
Российской электронной биб-  
лиотеки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс ПЗ593

в каталоге «Почта России»,

80843 в каталоге «Роспечать».

Свободная цена

## Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

### Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии 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 10.23946/2500-0764-2024-9-4

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

Journal was founded in 2016.

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

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

**Editorial/Publisher Address:**

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

journal\_author@kemsma.ru

**Printing House Address:**

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

Signed and confirmed for publication on 2024/11/30  
Published on 2024/12/25

Offset printing, 950 copies.

Order № 1064.

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

Глушков А. Н., Поленок Е. Г., Гордеева Л. А., Мун С. А., Глушкова О. А., Захаров В. Н., Антонов А. В., Байрамов П. В., Вержбицкая Н. Е., Воронина Е. Н., Колпинский Г. И.  
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ER, PR И KI-67 В ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ESR И УРОВНЯМИ  
АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ (г. Кемерово, Россия)

с. 8

Чернова А. Е., Ремнева О. В., Мазко О. Н., Бобров И. П., Лепилов А. В., Шадеева Ю. А.  
МОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА СТЕРОИДОГЕНЕЗ САМОК КРЫС  
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (г. Барнаул, Россия)

с. 20

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Малева О. В.  
ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ УМЕРЕННОЕ КОГНИТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ  
В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО  
ШУНТИРОВАНИЯ (г. Кемерово, Россия)

с. 29

Оразмурадов А. А., Сулейманова Ж. Ж., Кузьмина Е. А., Муковникова Е. В., Хаддад Х., Ахматова А. Н.  
ТРАНСТИРЕТИН – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ (г. Москва, Россия)

с. 37

Ширлина Н. Г., Ширинская Н. В., Жигалов Я. А., Стасенко В. Л.  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У НАСЕЛЕНИЯ  
ОМСКОЙ ОБЛАСТИ. ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (2010–2022 гг.) (г. Омск, Россия)

с. 45

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Соснина А. С., Куприянова Д. С.  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОЗАДАЧНОГО КОГНИТИВНОГО ТРЕНИНГА У  
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ:  
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ (г. Кемерово, Россия)

с. 57

Матвеева В. Г., Реззова М. А., Глушкова Т. В., Сенокосова Е. А., Ханова М. Ю., Кривкина Е. О.,  
Торгунакова Е. А., Антонова Л. В.  
ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРПЕНЕТРИРУЮЩИХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ФИБРИНА  
И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА В ПЕРСПЕКТИВЕ ТКАНЕВОЙ  
СОСУДИСТОЙ ИНЖЕНЕРИИ (г. Кемерово, Россия)

с. 68

Филиппева П. В., Свистушкин В. М., Кирющенко П. А., Старцева Н. М., Золотова А. В.,  
Девятова Е. А., Логинова Е. В.  
КОРРЕКЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА, КАК КОМПОНЕНТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ  
ПОДГОТОВКИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ (г. Москва, Россия)

с. 82

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Слесарева Т. А., Учасова Е. Г., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Груздева О. В.  
ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
(г. Кемерово, Россия)

с. 95

## ЛЕКЦИИ

Подолужный В. И.  
БОЛИ В ЖИВОТЕ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ  
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (г. Кемерово, Россия)

с. 107

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Оленев А. С., Куртенок Н. В., Туманова Е. Л., Латышкевич О. А., Меретукова М. А., Матвеев Е. Н.,  
Аругюнян А. А., Астраханцева М. М., Тоноян Д. И.  
ТЕРАТОМА СРЕДОСТЕНИЯ ПЛОДА. НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ (г. Москва, Россия)

с. 120

К ЮБИЛЕЮ НИКОЛАЯ ВИКТОРОВИЧА РУДАКОВА

с. 130

# TABLE OF CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| EDITORIAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | p. 7   |
| <b>ORIGINAL RESEARCH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Lyudmila A. Gordeeva, Stella A. Mun, Olga A. Glushkova, Vadim N. Zakharov, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Elena N. Voronina, Gleb I. Kolpinskiy<br>EXPRESSION OF ER, PR AND KI-67 IN TUMOR WITH DIFFERENT GENETIC VARIANTS OF ESR AND LEVELS OF ANTIIDIOTYPIC ANTIBODIES TO STEROID HORMONES IN BREAST CANCER PATIENTS (Kemerovo, Russian Federation) | p. 8   |
| Anastasija E. Chernova, Ol'ga V. Remneva, Igor' P. Bobrov, Olesja N. Mazko, Aleksandr V. Lepilov, Yuliya A. Shadeeva<br>MODULATION OF FEMALE RATS STEROIDOGENESIS IN THE APPLICATION OF BALNEOTHERAPY IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC ENDOMETRITIS (Barnaul, Russian Federation)                                                                                                                                            | p. 20  |
| Olga A. Trubnikova, Irina V. Tarasova, Irina D. Syrova, Irina N. Kukhareva, Olga V. Maleva<br>PRE-OPERATIVE MODERATE COGNITIVE IMPAIRMENTS AND THEIR IMPORTANCE IN COGNITIVE DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN POST-CORONARY BYPASS PATIENTS (Kemerovo, Russian Federation)                                                                                                                                                            | p. 29  |
| Agamurad A. Orazmuradov, Jasmina D. Suleymanova, Ekaterina A. Kuzmina, Ekaterina V. Mukovnikova, Khalid Haddad, Anastasya N. Akhmatova<br>TRANSTHYRETIN IS A PROMISING PROGNOSTIC MARKER OF NON-DEVELOPING PREGNANCY IN HYPOTHYROIDISM (Moscow, Russian Federation)                                                                                                                                                             | p. 37  |
| Natalya G. Shirlina, Natalya V. Shirinskaya, Yaroslav A. Zhigalov, Vladimir L. Stasenko.<br>EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MENTAL DISORDERS IN THE POPULATION OF THE OMSK REGION. A DESCRIPTIVE STUDY (2010-2022) (Omsk, Russian Federation)                                                                                                                                                                                | p. 45  |
| Olga A. Trubnikova, Irina V. Tarasova, Irina D. Syrova, Irina N. Kukhareva, Anastasya S. Sosnina, Darya S. Kupriyanova<br>EFFECTIVENESS OF MULTITASK COGNITIVE TRAINING IN CARDIAC SURGERY PATIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD: DESCRIPTION OF CLINICAL CASES (Kemerovo, Russian Federation)                                                                                                                             | p. 57  |
| Vera G. Matveeva, Maria A. Rezvova, Tatyana V. Glushkova, Evgenia A. Senokosova, Mariam Yu. Khanova, Evgenia O. Krivkina, Evgenia A. Torgunakova, Larisa V. Antonova<br>CHARACTERISTICS OF INTERPENETRATING HYDROGELS BASED ON FIBRIN AND HIGH MOLECULAR WEIGHT POLYVINYL ALCOHOL (Kemerovo, Russian Federation)                                                                                                                | p. 68  |
| Polina V. Filipeva, Valery M. Svistushkin, Piter A. Kiryushchenkov, Nadezhda M. Startseva, Anna V. Zolotova, Ekaterina A. Devyatova<br>CORRECTION OF CHRONIC TONSILLITIS AS A COMPONENT OF PRE-PREGNANCY PREPARATION FOR PRIMARY MISCARRIAGE (Moscow, Russian Federation)                                                                                                                                                       | p. 82  |
| <b>REVIEW ARTICLES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |        |
| Tamara A. Slesareva, Evgenia G. Uchasova, Yuliya A. Dyleva, Ekaterina V. Belik, Olga V. Gruzdeva<br>THE INFLUENCE OF RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES OF MESENCHYMAL STEM CELLS (Kemerovo, Russian Federation)                                                                                                                                                                       | p. 95  |
| <b>LECTURES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
| Valery I. Podoluzhny<br>ABDOMINAL PAIN: DIAGNOSTIC PRINCIPLES OF URGENT ABDOMINAL SURGICAL PATHOLOGY (Kemerovo, Russian Federation)                                                                                                                                                                                                                                                                                             | p. 107 |
| <b>CASE REPORTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |        |
| Anton S. Olenev, Natalia V. Kurtenok, Elena L. Tumanova, Oleg A. Latyshkevich, Madina A. Meretukova, Ekaterina N. Matveenkov, Anna A. Harutyunyan, Maria M. Astrakhantseva, Diana I. Tonoyan<br>FETAL MEDIASTINAL TERATOMA: A CASE REPORT (Moscow, Russian Federation)                                                                                                                                                          | p. 120 |
| NIKOLAI V. RUDAKOV (ON THE OCCASION OF THE 70th ANNIVERSARY OF THE BIRTH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | p. 130 |

## Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» поздравляет авторов, рецензентов, читателей – всех, кто развивает медицинскую науку и образование с наступающим Новым 2025 годом! Мы желаем вам здоровья, новых блестящих научных идей и их успешной реализации. Мы уверены, что на страницах нашего журнала вы всегда найдете интересные статьи.

В четвертом номере мы продолжаем публикации, посвященные поиску молекулярно-биологических маркеров злокачественных новообразований, методам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, актуальным проблемам акушерства и гинекологии.

Ограничение широкого использования фибринсодержащих матриц в тканевой инженерии связано с низкой прочностью этого материала и склонностью к усадке. Одним из решений является включение в состав таких матриц прочного каркасного полимера. Техникой последовательной полимеризации фибрина и высокомолекулярного поливинилового спирта при пяти циклах криоструктурирования исследователями получен двусторонний гидрогель с высокой биосовместимостью и улучшенной прочностью. Результаты изучения в эксперименте *in vitro* этой матрицы и перспективы ее использования при создании протезов сосудов малого диаметра авторы обсуждают на страницах журнала.

В разделе, посвященном кардиологии, читатели найдут результаты исследования когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования. Несомненный интерес вызовет обзор, всесторонне рассматривающий влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на морфофункциональные свойства мезенхимальных стволовых клеток.

Репродуктивному здоровью посвящена статья о коррекции хронического тонзиллита как компонента прегравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. Неразвивающаяся беременность – одна из важнейших проблем в практической деятельности врача-акушера-гинеколога. Транстиретин – трансплацентарный транспортный белок ТЗ, Т4 может являться перспективным прогностическим маркером неразвивающейся беременности. Именно этот аспект представлен в одной из статей.

В разделе лекций мы продолжаем публикации профессора В.И. Подолужного, посвященные болям в животе, принципам диагностики urgentной абдоминальной хирургической патологии.

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



УДК 618.19-006:616-097.3

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-8-19>

# ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ER, PR И Ki-67 В ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ESR И УРОВНЯМИ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К СТЕРОИДНЫМ ГОРМОНАМ

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

<sup>1</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

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

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

## Резюме

**Цель.** Выявить предполагаемые взаимосвязи экспрессии опухоли ER, PR и Ki-67 с полиморфными вариантами генов *ESR1* и *ESR2* и содержанием в сыворотке крови антиидиотипических антител IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg у больных раком молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** Исследовали содержание в сыворотке антиидиотипических антител IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg с помощью иммуноферментного анализа у 1025 больных РМЖ (478 с I стадией и 547 со II–IV стадиями). Генотипирование полиморфных локусов *ESR1* (rs2234693) и *ESR2* (rs4986938) выполняли методом ПЦР в реальном времени с использованием конкурирующих Taq-Map зондов. Наличие в опухоли ER, PR и Ki-67 положительных клеток определяли с помощью иммуногистохимических методов.

**Результаты.** Содержание в сыворотке IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg не зависело от генотипов *ESR1* и *ESR2* у больных РМЖ. ER+/PR+ опухоли

обнаруживали чаще, а ER-/PR- реже у больных РМЖ на I стадии с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, чем у больных с низкими их уровнями: у носителей генотипов TC *ESR1* (91,8% и 3,3% vs 73,9% и 11,1%,  $p = 0,015$ ). У больных с генотипами TT и CC *ESR1* таких различий не выявлено. Не обнаруживали искомым взаимосвязей ER/PR статуса опухоли с исследуемыми антителами и полиморфизмом *ESR2*. Высокое содержание в опухоли Ki-67 положительных клеток (>20%) выявлялось реже у больных РМЖ на II–IV стадиях с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, чем при низких уровнях этих антител: у носителей генотипов TC *ESR1* (48,4% vs 69,7%,  $p = 0,004$ ) и GA *ESR2* (46,8% vs 66,3%,  $p = 0,009$ ). У больных с другими вариантами генотипов *ESR1* и *ESR2* таких различий не было выявлено.

**Заключение.** Обнаружено синергическое действие IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg: сохранение в опухоли ER и PR у больных РМЖ на I стадии и торможение пролиферации опухоли на II–IV стадиях.

## Для цитирования:

Глушков А. Н., Поленок Е. Г., Гордеева Л. А., Мун С. А., Глушкова О. А., Захаров В. Н., Антонов А. В., Байрамов П. В., Вержбицкая Н. Е., Воронина Е. Н., Колпинский Г. И. Особенности экспрессии ER, PR и Ki-67 в опухоли у больных раком молочной железы с разными генетическими вариантами *ESR* и уровнями антиидиотипических антител к стероидным гормонам. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 8-19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-8-19>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Поленок Елена Геннадьевна, 650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10, E-mail: [egpolenok@mail.ru](mailto:egpolenok@mail.ru)

© Глушков А.Н. и др.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ER, PR, Ki-67, *ESR1*, *ESR2*, антитела.

**Конфликт интересов**

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

**Источник финансирования**

Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию АААА-А21-121011590009-9.

**ORIGINAL RESEARCH**

## EXPRESSION OF ER, PR AND KI-67 IN TUMOR WITH DIFFERENT GENETIC VARIANTS OF ESR AND LEVELS OF ANTIIDIOTYPIC ANTIBODIES TO STEROID HORMONES IN BREAST CANCER PATIENTS

ANDREY N. GLUSHKOV<sup>1</sup>, ELENA G. POLENOK<sup>1\*</sup>, LYUDMILA A. GORDEEVA<sup>1</sup>, STELLA A. MUN<sup>1</sup>, OLGA A. GLUSHKOVA<sup>1</sup>, VADIM N. ZAKHAROV<sup>2</sup>, ALEXANDER V. ANTONOV<sup>2</sup>, PAVEL V. BAYRAMOV<sup>2</sup>, NATALIA E. VERZHBITSKAYA<sup>2</sup>, ELENA N. VORONINA<sup>3</sup>, GLEB I. KOLPINSKIY<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Coal and Coal chemistry SB RAS, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

<sup>3</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

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

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

### Abstract

**Aim.** To study the possible associations of tumor ER, PR and Ki-67 expression with *ESR1* and *ESR2* genes polymorphisms and blood serum levels of antiidiotypic antibodies IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg in breast cancer patients (BCP).

**Materials and Methods.** Blood serum levels of IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg were studied in 1025 BCP (478 with stage I and 547 with stages II-IV) by means of enzyme-linked immunosorbent assay. Real-time PCR was performed for *ESR1* (rs2234693) and *ESR2* (rs4986938) genes polymorphisms detection. ER, PR and Ki-67 positive tumor cells was determined using immunohistochemistry.

**Results.** IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg blood serum levels were not depended on *ESR1* and *ESR2* gene polymorphisms in BCP. ER+/PR+ tumors were re-

vealed more frequently and ER-/PR- tumors less frequently in BCP at the I stage with high serum levels of both IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg than in BCP with their low levels: in patients with genotype TC *ESR1* (91.8 % and 3.3 % vs 73.9 % and 11.1%,  $p = 0.015$ ). Such differences were not revealed in patients with genotypes TT and CC *ESR1*. There were not discovered the desired association of ER/PR tumor phenotype with studied antibodies and *ESR2* genes polymorphisms. High levels of tumors Ki-67 positive cells (>20%) were determined less frequently in BCP at the II-IV stages with high levels of both IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg than in BCP with their low levels: in patients with genotypes TC *ESR1* (48.4 % vs 69.7 %,  $p = 0.004$ ) and GA *ESR2* (46.8 % vs 66.3 %,  $p = 0.009$ ). There were not revealed such differences in patients with other variants of *ESR1* and *ESR2* genotypes.

◀ English

**For citation:**

Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Lyudmila A. Gordeeva, Stella A. Mun, Olga A. Glushkova, Vadim N. Zakharov, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Elena N. Voronina, Gleb I. Kolpinskiy. Expression of ER, PR and Ki-67 in tumor with different genetic variants of *ESR* and levels of antiidiotypic antibodies to steroid hormones in breast cancer patients. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 8-19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-8-19>

**\*Corresponding author:**

Dr. Elena G. Polenok, 10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation, E-mail: [egpolenok@mail.ru](mailto:egpolenok@mail.ru)

© Andrey N. Glushkov, et al.

**Conclusion.** Synergistic effects of IgG<sub>2</sub>-E2 and IgG<sub>2</sub>-Pg were discovered in BCP: the maintenance of ER and PR in tumors at the I stage and inhibition of tumor proliferation at the II-IV stages.

**Keywords:** breast cancer, ER, PR, Ki-67, *ESR1*, *ESR2*, antibodies.

#### Conflict of Interest

None declared.

#### Funding

Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task AAAA-A21-121011590009-9.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остаётся самой распространённой онкопатологией среди женского населения России [1]. Широкое внедрение в практику новых методов анализа молекулярно-биологических маркеров РМЖ позволяет выбрать наиболее эффективные варианты лечения с учётом персональных особенностей опухоли у каждой конкретной больной и таким образом снижать показатели смертности при продолжающемся росте заболеваемости [1, 2]. В частности, экспрессия опухоли рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER и PR) и амплификация протеина Ki-67 являются основанием для проведения гормоно- и/или химиотерапии и значимыми прогностическими факторами, определяющими частоту рецидивирования [3].

В связи с этим особый интерес представляет идентификация факторов организма, влияющих на экспрессию опухоли указанных маркеров прогрессии РМЖ. Одним из таких факторов может быть генетический полиморфизм ER, как было показано ранее, ассоциированный с риском возникновения РМЖ [4–6]. Однако, взаимосвязи наследуемых полиморфных вариантов генов *ESR1* и *ESR2* с количеством ER, PR и Ki-67 положительных клеток в опухоли у больных РМЖ до сих пор не исследовались.

В наших предыдущих работах [7, 8] были обнаружены особенности экспрессии стероидных рецепторов и Ki-67 в опухоли у больных РМЖ с различным содержанием в сыворотке крови антиидиотипических антител к эстрадиолу и прогестерону (IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg). Однако вероятная зависимость этого эффекта от генетических полиморфизмов *ESR* оставалась за рамками этих исследований.

## Цель исследования

Выявить предполагаемые взаимосвязи экспрессии опухоли ER, PR и Ki-67 с полиморфными вариантами генов *ESR1* и *ESR2* и содержанием в сыворотке крови антиидиотипических антител IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg у больных РМЖ.

## Материалы и методы

Объектом для настоящего исследования послужила сыворотка крови 1025 женщин в постменопаузе с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа». Все женщины исследуемой группы впервые обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово, до исследования не получали никакого специального противоопухолевого лечения, в том числе гормонозаместительной терапии. У большинства женщин был диагностирован РМЖ I стадии – в 46,6 % случаев, II стадии – в 38,7 %. РМЖ III и IV стадий были выявлены в 13,4 % и 1,3 % случаев соответственно. Медиана возраста всех женщин составила 65 лет (интерквартильный размах 59–71). Наличие или отсутствие ER, PR и Ki-67 в опухолевых клетках определили с помощью стандартного иммуногистохимического метода в патологоанатомическом отделении онкодиспансера.

Периферическую кровь для исследования забирали в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и согласно «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН (протокол № 65/2 от 04.06.2024). Предварительно все женщины дали письменное информированное согласие на участие в обследовании.

**Иммуноанализ антител.** Антиидиотипические IgG антитела, специфичные к E2 и Pg (IgG<sub>2</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-Pg), определяли методом неконкурентного полуколичественного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол», «ИммуноФА-ПГ» («Иммунотех», г. Москва) с иммобилизованными на пластике моноклональными антителами против E2 или Pg по методике [8]. Связавшиеся с моноклональными антителами IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg выявляли с помощью козьих антител против IgG человека, ме-

ченных пероксидазой хрена (Invitrogen, США), с разведением 1/30000. Уровни IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg выражали в условных единицах и рассчитывали по формуле, приведенной в работе [8].

Генотипирование полиморфных локусов *ESR1 PvuII* (rs2234693, – 397T>C) и *ESR2 AluI* (rs4986938 +1730G>A) выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов по описанной в работе [9] методике.

Все полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA), онлайн калькулятора <https://www.snpstats.net/start.htm>. Предварительно выявив ненормальный характер распределения показателей с помощью W-критерий Шапиро-Уилка, в дальнейшем использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность вариации для оценки различий между группами. Критический уровень значимости принимался  $p < 0,05$ . Соответствие частот генотипов изучаемых генов равновесию Харди-Вайнберга (HWE) оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Выборку больных РМЖ предварительно разделили на 2 группы: с I и II–IV стадиями процесса, поскольку между больными со II, III и IV стадиями не было статистически значимых различий по экспрессии ER, PR и Ki-67, а между больными с I и объединенной группой со II–IV стадиями они были, как показано ранее [7, 8].

Анализ экспрессии ER и PR в опухоли у больных РМЖ с отдельными наследуемыми поли-

морфными вариантами генов *ESR1* (rs2234693) и *ESR2* (rs4986938) показал следующее (таблица 1). Распределение больных I стадии с ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухолями не зависело от полиморфизма указанных генов: частота обнаружения (отсутствия) ER и PR в опухоли была примерно одинаковой у носителей каждого из анализируемых генотипов *ESR1* ( $p = 0,87$ ) и *ESR2* ( $p = 0,22$ ).

У больных РМЖ II–IV стадий с генотипами TT и TC *ESR1* ER+/PR+ опухоли встречались реже (64,8 % и 66,7 %), чем у больных с генотипом CC (74,2 %), а ER-/PR- опухоли чаще (23,9 %, 20,4 % и 12,2 % соответственно). При этом различия между гомозиготными генотипами TT и CC оказались статистически достоверными ( $p = 0,037$ ).

У больных с генотипами TT и CT *ESR1* доля ER+/PR+ опухолей при II–IV стадиях была значительно меньше, а ER-/PR- опухолей значительно больше, чем при I стадии ( $p = 0,003$  и  $p = 0,002$  соответственно). Такая разница у женщин с генотипом CC *ESR1* оказалась не столь выраженной и статистически незначимой ( $p = 0,37$ ).

У больных РМЖ II–IV стадий с генотипами GG и GA гена *ESR2* ER+/PR+ опухоли обнаруживали реже (63,7 % и 69,6 %), чем у больных с генотипом AA (78,6 %), а ER-/PR- опухоли – чаще (22,6 %, 18,8 % и 8,9 % соответственно), ER+ опухоли у носителей генотипа GG встречались реже (63,7 % + 13,7 % = 77,4 %), чем у носителей генотипа AA (78,6 % + 12,5 % = 91,1 %;  $p = 0,035$ ).

У больных с генотипами GG и GA гена *ESR2* доля ER+/PR+ опухолей при II–IV стадиях был

| Гены,<br>генотипы<br>Genes,<br>genotypes | РМЖ I стадия<br>Stage I breast cancer patients<br>(N = 478) |         |         | РМЖ II–IV стадия<br>Stages II–IV breast cancer patients<br>(N = 547) |         |         | $\chi^2$ (p)<br>df = 2 |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------------------------------------------------------|---------|---------|------------------------|
|                                          | ER+/PR+                                                     | ER+/PR- | ER-/PR- | ER+/PR+                                                              | ER+/PR- | ER-/PR- |                        |
|                                          | n/%                                                         | n/%     | n/%     | n/%                                                                  | n/%     | n/%     |                        |
| <i>ESR1</i><br>(rs2234693)               |                                                             |         |         |                                                                      |         |         |                        |
| TT                                       | 121/80,7                                                    | 14/9,3  | 15/10,0 | 103/64,8                                                             | 18/11,3 | 38/23,9 | 11,7 (0,003)           |
| TC                                       | 169/79,0                                                    | 26/12,1 | 19/8,9  | 166/66,7                                                             | 32/12,9 | 51/20,4 | 12,7 (0,002)           |
| CC                                       | 90/81,1                                                     | 13/11,7 | 8/7,2   | 98/74,2                                                              | 18/13,6 | 16/12,2 | 2,0 (0,37)             |
| $\chi^2(p)$ , df = 4                     | 1,3 (0,87)                                                  |         |         | 6,8 (0,15)                                                           |         |         | -                      |
| <i>ESR2</i><br>(rs4986938)               |                                                             |         |         |                                                                      |         |         |                        |
| GG                                       | 147/76,2                                                    | 24/12,4 | 22/11,4 | 149/63,7                                                             | 32/13,7 | 53/22,6 | 10,1 (0,007)           |
| GA                                       | 179/84,0                                                    | 22/10,3 | 12/5,7  | 174/69,6                                                             | 29/11,6 | 47/18,8 | 18,9 (<0,001)          |
| AA                                       | 54/78,3                                                     | 7/10,1  | 8/11,6  | 44/78,6                                                              | 7/12,5  | 5/8,9   | 0,4 (0,83)             |
| $\chi^2(p)$ , df = 4                     | 5,8 (0,22)                                                  |         |         | 6,5 (0,16)                                                           |         |         | -                      |

Таблица 1.

Число (n) и доля (%) больных раком молочной железы (РМЖ) с различным ER/PR статусом опухоли при I и II–IV стадиях заболевания в зависимости от полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогенов *ESR1* и *ESR2*.

Table 1.

Number (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with different tumor ER/PR status at stages I and II–IV of the disease depending on polymorphic variants of the estrogen receptor genes *ESR1* and *ESR2*

Таблица 2.

Число (n) и доля (%) больных раком молочной железы (РМЖ) с различным ER/PR статусом опухоли при I и II–IV стадиях заболевания в зависимости от уровней антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу и прогестерону (IgG<sub>2</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-Pg, у.е.), и их комбинаций

**Table 2.** Numbers (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with different tumor ER/PR status at stages I and II–IV of the disease according to serum levels of antiidiotypic antibodies, specific to estradiol and progesterone (IgG<sub>2</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-Pg, CU), and their combinations

| Антитела и их комбинации<br><i>Antibodies and their combinations</i>                                                                                                                                                                                             | РМЖ I стадия<br><i>Stage I breast cancer patients</i><br>(N = 478) |                                                 |                                                | РМЖ II–IV стадии<br><i>Stages II–IV breast cancer patients</i><br>(N = 547) |                                                    |                                                     | $\chi^2$ (p)<br>df = 2                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | ER+/PR+                                                            | ER+/PR-                                         | ER-/PR-                                        | ER+/PR+                                                                     | ER+/PR-                                            | ER-/PR-                                             |                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/%                                                                | n/%                                             | n/%                                            | n/%                                                                         | n/%                                                | n/%                                                 |                                                                            |
| 1.1 IgG <sub>2</sub> -E2≤4<br>1.2 IgG <sub>2</sub> -E2>4                                                                                                                                                                                                         | 189/74,7<br>191/86,0                                               | 37/14,6<br>16/7,2                               | 27/10,7<br>15/6,8                              | 217/66,2<br>150/70,8                                                        | 42/12,8<br>26/12,3                                 | 69/21,0<br>36/17,0                                  | 11,1 (0,004)<br>15,7 (<0,001)                                              |
| $\chi^2$ (p) df=2                                                                                                                                                                                                                                                | 9,8 (0,008)                                                        |                                                 |                                                | 1,5 (0,47)                                                                  |                                                    |                                                     |                                                                            |
| 2.1 IgG <sub>2</sub> -Pg≤2,5<br>2.2 IgG <sub>2</sub> -Pg>2,5                                                                                                                                                                                                     | 188/77,7<br>192/82,4                                               | 32/13,2<br>21/9,0                               | 22/9,1<br>20/8,6                               | 172/67,2<br>195/68,7                                                        | 31/12,1<br>37/13,0                                 | 53/20,7<br>52/18,3                                  | 13,2 (0,002)<br>13,8 (0,002)                                               |
| $\chi^2$ (p), df=2                                                                                                                                                                                                                                               | 2,3 (0,33)                                                         |                                                 |                                                | 0,5 (0,77)                                                                  |                                                    |                                                     |                                                                            |
| 3.1 IgG <sub>2</sub> -E2≤4<br>+IgG <sub>2</sub> -Pg≤2,5<br>3.2 IgG <sub>2</sub> -E2>4<br>+IgG <sub>2</sub> -Pg≤2,5<br>3.3 IgG <sub>2</sub> -E2≤4<br>+IgG <sub>2</sub> -Pg>2,5<br>3.4 IgG <sub>2</sub> -E2>4<br>+IgG <sub>2</sub> -Pg>2,5<br>4. [3.1 + 3.2 + 3.3] | 112/74,7<br>76/82,6<br>77/74,8<br>115/88,5<br>265/76,8             | 24/16,0<br>8/8,7<br>13/12,6<br>8/6,2<br>45/13,0 | 14/9,3<br>8/8,7<br>13/12,6<br>7/5,4<br>35/10,1 | 114/64,8<br>58/72,5<br>103/67,8<br>92/69,7<br>275/67,4                      | 22/12,5<br>9/11,3<br>20/13,2<br>17/12,9<br>51/12,5 | 40/22,7<br>13/16,3<br>29/19,1<br>23/17,4<br>82/20,1 | 10,6 (0,005)<br>2,8 (0,24)<br>1,9 (0,37)<br>14,3 (<0,001)<br>14,3 (<0,001) |
| $\chi^2$ (p, 3.4-4), df=2                                                                                                                                                                                                                                        | 8,0 (0,02)                                                         |                                                 |                                                | 0,5 (0,79)                                                                  |                                                    |                                                     |                                                                            |

значительно меньше, а ER-/PR- опухолей значительно больше, чем при I стадии ( $p = 0,007$  и  $p < 0,001$  соответственно). У больных с генотипом AA ESR2 такой разницы не обнаружено ( $p = 0,83$ ).

Далее исследовали взаимосвязи указанных вариантов генов ESR1 и ESR2 с пролиферативной активностью опухоли у больных РМЖ. Предполагаемые ассоциации не выявлены: доля больных с высоким и низким содержанием в опухоли Ki-67 положительных клеток ( $\leq 20\%$  и  $> 20\%$ ) оказалась практически одинаковой у носителей каждого из исследуемых генотипов ESR ( $p > 0,54$ ). Частота обнаружения опухолей с низкой пролиферативной активностью (Ki-67  $\leq 20\%$ ) значительно снижалась, а с высокой – повышалась у больных со II–IV стадиями по сравнению с I стадией независимо от генотипа больных РМЖ.

Далее рассчитали пороговые значения уровней исследуемых антител, по которым больные с I стадией, экспрессирующие стероидные рецепторы (ER+/PR+), имели наибольшие различия с больными, не экспрессирующими эти рецепторы (ER-/PR-), как указано ранее [7]. Анализ распределения больных РМЖ по ER/PR статусу опухоли в зависимости от индивидуальных уровней антиидиотипических антител к E2 и Pg показал следующее (таблица 2). У больных I стадии с высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2>4 ER+/PR+ опухоли обнаруживали чаще, чем у больных с низкими уровнями (86,0 % против 74,7 %). Соответственно ER+/PR- и ER-/PR- опухоли обнаруживали реже (7,2% и 6,8 % против 14,6 % и 10,7 %,  $p = 0,008$ ). Такая же тенденция, но статистически не значимая ( $p = 0,33$ ) проявлялась при анализе IgG<sub>2</sub>-Pg.

Наибольшая доля ER+/PR+ опухолей (88,5 %) и наименьшая доля ER+/PR- и ER-/PR- опухолей (6,2 % и 5,4 %) обнаружена у больных I стадии РМЖ с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2>4 и IgG<sub>2</sub>-Pg>2,5 (комбинация 3.4). При всех других комбинациях высоких и низких уровнях исследуемых антител (комбинация 4 = 3.1 + 3.2 + 3.3) ER+/PR+ опухоли встречались реже (76,8 %), а ER+/PR- и ER-/PR- встречались чаще (13,0 % и 10,1 % соответственно,  $df = 2$ ,  $p = 0,02$ ).

У больных II–IV стадий РМЖ такие особенности распределения опухолей по ER/PR статусу в зависимости от индивидуальных уровней IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg и от их комбинаций не выявлены.

Доля больных с ER+/PR+ опухолями у больных со II–IV стадиями по сравнению с I стадией была меньше, а с ER-/PR- больше, независимо от уровней IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, каждого по-отдельности (позиции 1 и 2). Выявленные различия оказались статистически значимыми только для больных с одновременно низкими и одновременно высокими уровнями исследуемых антител (комбинации 3.1,  $p = 0,005$  и 3.4,  $p < 0,001$ ), но не для больных с высоким уровнем одного из них в комбинации с низким уровнем другого (комбинации 3.2 и 3.3,  $p = 0,24$  и  $p = 0,37$  соответственно).

Искомые взаимосвязи содержания в опухоли Ki-67 положительных клеток с индивидуальными уровнями исследуемых антиидиотипических антител и с их возможными комбинациями (таблица 3) не обнаружены у больных I стадией РМЖ.

| Антитела и их комбинации<br><i>Antibodies and their combinations</i>                                                                                                                                                                                             | РМЖ I стадия<br><i>Stage I breast cancer patients</i><br>(N = 478) |                                                      | РМЖ II-IV стадия<br><i>Stages II-IV breast cancer patients</i><br>(N = 547) |                                                       | $\chi^2$ (p)<br>df = 1                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ki-67<br>≤20%                                                      | Ki-67<br>>20%                                        | Ki-67<br>≤20%                                                               | Ki-67<br>>20%                                         |                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/%                                                                | n/%                                                  | n/%                                                                         | n/%                                                   |                                                                                |
| 1.1 IgG <sub>2</sub> -E2≤4<br>1.2 IgG <sub>2</sub> -E2>4                                                                                                                                                                                                         | 144/56,9<br>131/58,2                                               | 109/43,1<br>94/41,8                                  | 117/35,0<br>90/42,3                                                         | 217/65,0<br>123/57,7                                  | 27,0 (<0,001)<br>10,5 (0,001)                                                  |
| $\chi^2$ (p) df = 1                                                                                                                                                                                                                                              | 0,04 (0,85)                                                        |                                                      | 2,6 (0,11)                                                                  |                                                       |                                                                                |
| 2.1 IgG <sub>2</sub> -Pg≤2,5<br>2.2 IgG <sub>2</sub> -Pg>2,5                                                                                                                                                                                                     | 135/55,8<br>140/59,3                                               | 107/44,2<br>96/40,7                                  | 87/33,1<br>120/42,3                                                         | 176/66,9<br>164/57,7                                  | 25,5 (<0,001)<br>14,3 (0,0002)                                                 |
| $\chi^2$ (p) df = 1                                                                                                                                                                                                                                              | 0,5 (0,49)                                                         |                                                      | 4,5 (0,03)                                                                  |                                                       |                                                                                |
| 3.1 IgG <sub>2</sub> -E2≤4<br>+IgG <sub>2</sub> -Pg≤2,5<br>3.2 IgG <sub>2</sub> -E2>4<br>+IgG <sub>2</sub> -Pg≤2,5<br>3.3 IgG <sub>2</sub> -E2≤4<br>+IgG <sub>2</sub> -Pg>2,5<br>3.4 IgG <sub>2</sub> -E2>4<br>+IgG <sub>2</sub> -Pg>2,5<br>4. [3.1 + 3.2 + 3.3] | 83/55,3<br>52/56,5<br>61/59,2<br>79/59,4<br>196/56,8               | 67/44,7<br>40/43,5<br>42/40,8<br>54/40,6<br>149/43,2 | 63/34,6<br>24/29,6<br>54/35,5<br>66/50,0<br>141/34,0                        | 119/65,4<br>57/70,4<br>98/64,5<br>66/50,0<br>274/66,0 | 13,5 (<0,001)<br>11,6 (<0,001)<br>12,9 (<0,001)<br>1,9 (0,16)<br>38,9 (<0,001) |
| $\chi^2$ (p3.4-4) df = 1                                                                                                                                                                                                                                         | 0,2 (0,68)                                                         |                                                      | 10,3 (0,001)                                                                |                                                       |                                                                                |

У больных II–IV стадией высокое содержание в опухоли Ki-67 положительных клеток (> 20 %) соответствовало высоким индивидуальным уровням IgG<sub>2</sub>-E2 в меньшей степени, чем низким (57,7 % против 65,0 %, p = 0,11), так же, как и при анализе IgG<sub>2</sub>-Pg (57,7 % против 66,9 %, p = 0,03). Эти тенденции отчетливо проявлялись при анализе комбинаций высоких и низких уровней исследуемых антител. У больных с одновременно низкими их уровнями (комбинация 3.1) или низкими уровнями одного из них при высоком другого (комбинации 3.2 и 3.3) содержание в опухоли Ki-67 >20% обнаруживали чаще (65,4%, 70,4% и 64,5% соответственно), чем у больных с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg (комбинация 3.4, 50,0%). Различия между больными по комбинации 3.4, с одной стороны, и по

комбинации 4 = 3.1 + 3.2 + 3.3, с другой стороны, оказались статистически значимыми (p = 0,001).

Большой удельный вес больных с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток при II–IV стадиях по сравнению с I стадией (превышение более, чем на 20%) оказался статистически значимым для случаев с низким содержанием IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, (в комбинации или с каждым по-отдельности, p<0,001). Такое возрастание было незначительным у больных с одновременно высокими уровнями антиидиотипических антител (превышение менее, чем на 10%, p = 0,16).

Анализ взаимосвязей выделенных иммунологических фенотипов (комбинаций индивидуальных уровней IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg в таблице 3) с вариантами генов ESR1 и ESR2 у больных РМЖ показал следующее (таблица 4). У больных

Таблица 3.

Число (n) и доля (%) больных раком молочной железы (РМЖ) с различным содержанием Ki-67 положительных клеток в опухоли при I и II–IV стадиях заболевания в зависимости от уровней антиидиотипических антител, специфичных к эстрадиолу и прогестерону (IgG<sub>2</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-Pg, у.е.), и их комбинаций

Table 3.

Number (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with different levels of tumor Ki-67 positive cells at stages I and II–IV of the disease according to serum levels of antiidiotypic antibodies, specific to estradiol and progesterone (IgG<sub>2</sub>-E2, IgG<sub>2</sub>-Pg, CU), and their combinations

Таблица 4.

Число (n) и доля встречаемости (%) больных раком молочной железы (РМЖ) с различными комбинациями антиидиотипических антител при I и II–IV стадиях заболевания в зависимости от полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогенов ESR1 и ESR2.

Table 4.

Number (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with different combinations of antiidiotypic antibodies at stages I and II–IV of the disease depending on polymorphic variants of the estrogen receptor genes ESR1 and ESR2

| Гены, генотипы<br><i>Genes, genotypes</i> | РМЖ I стадия<br><i>Stage I breast cancer patients</i><br>(N = 478) |                               |                               |                               | РМЖ II-IV стадия<br><i>Stages II-IV breast cancer patients</i><br>(N = 547) |                               |                               |                               |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                           | Комбинации антител<br><i>Antibodies combinations</i>               |                               |                               |                               | Комбинации антител<br><i>Antibodies combinations</i>                        |                               |                               |                               |
|                                           | 3.1                                                                | 3.2                           | 3.3                           | 3.4                           | 3.1                                                                         | 3.2                           | 3.3                           | 3.4                           |
|                                           | n/%                                                                | n/%                           | n/%                           | n/%                           | n/%                                                                         | n/%                           | n/%                           | n/%                           |
| ESR1 rs2234693<br>TT<br>TC<br>CC          | 47/31,1<br>71/32,9<br>32/28,8                                      | 29/19,2<br>39/18,1<br>24/21,6 | 35/23,2<br>43/19,9<br>25/22,5 | 40/26,5<br>63/29,2<br>30/27,0 | 48/29,8<br>85/33,7<br>49/36,6                                               | 24/14,9<br>38/15,1<br>19/14,2 | 50/31,1<br>65/25,8<br>37/27,6 | 39/24,2<br>64/25,4<br>29/21,6 |
| $\chi^2$ (p)<br>df = 6                    | 1,6 (>0,05)                                                        |                               |                               |                               | 2,6 (>0,05)                                                                 |                               |                               |                               |
| ESR2 rs4986938<br>GG<br>GA<br>AA          | 60/30,8<br>72/33,6<br>18/26,1                                      | 38/19,5<br>45/21,0<br>9/13,0  | 48/24,6<br>38/17,8<br>17/24,6 | 49/25,1<br>59/27,6<br>25/36,2 | 80/33,6<br>86/34,1<br>16/28,1                                               | 37/15,5<br>37/14,7<br>7/12,3  | 67/28,2<br>67/26,6<br>18/31,6 | 54/22,7<br>62/24,6<br>16/28,1 |
| $\chi^2$ (p)<br>df = 6                    | 7,6 (>0,05)                                                        |                               |                               |                               | 1,9 (>0,05)                                                                 |                               |                               |                               |

с I и II–IV стадиями доля каждого из указанных иммунологических фенотипов была примерно одинаковой у носителей каждого из генотипов *ESR1*-2 ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем обнаружены некоторые различия у носителей генотипов GG и AA гена *ESR2*. При анализе всей выборки ( $N = 1025$ ) одновременное превышение уровней  $IgG_2$ -E2 и  $IgG_2$ -Pg имело место у 103 из 433 но-

сителей генотипа GG (23,8 %) и у 41 из 126 носителей генотипа AA (32,5 %,  $p = 0,06$ ).

Зависят ли биологические эффекты исследуемых антиидиотипических антител, обозначенные в **таблицах 2 и 3**, от принадлежности больных РМЖ к исследуемым генотипам *ESR*? Результаты поиска на этот вопрос представлены в **таблицах 5 и 6**.

**Таблица 5.**

Число (n) и доля (%) больных раком молочной железы (РМЖ) с различным ER/PR статусом опухоли при I и II–IV стадиях заболевания в зависимости от полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогенов *ESR1* и *ESR2* и комбинаций уровней антиидиотипических антител

**Table 5.**

Numbers (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with different tumor ER/PR status at stages I and II–IV of the disease depending on polymorphic variants of the estrogen receptor genes *ESR1* and *ESR2* and levels combinations of antiidiotypic antibodies

| Гены, генотипы<br>Genes, genotypes | Комбинации антител<br>Antibodies combinations                                          | РМЖ I стадия<br>Stage I breast cancer patients<br>(N = 478) |         |         | РМЖ II–IV стадии<br>Stages II–IV breast cancer patients<br>(N = 547) |         |         | $\chi^2$ (p)<br>df = 2 |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------------------------------------------------------|---------|---------|------------------------|
|                                    |                                                                                        | ER+/PR+                                                     | ER+/PR- | ER-/PR- | ER+/PR+                                                              | ER+/PR- | ER-/PR- |                        |
|                                    |                                                                                        | n/%                                                         | n/%     | n/%     | n/%                                                                  | n/%     | n/%     |                        |
| <i>ESR1</i><br>rs2234693           |                                                                                        |                                                             |         |         |                                                                      |         |         |                        |
| 1.1 TT                             | 4.                                                                                     | 85/76,6                                                     | 12/10,8 | 14/12,6 | 78/65,0                                                              | 14/11,7 | 28/23,3 | 4,8<br>(0,09)          |
| 1.2 TT                             | 3.4                                                                                    | 36/92,3                                                     | 2/5,1   | 1/2,6   | 25/64,1                                                              | 4/10,3  | 10/25,6 | 10,0<br>(0,007)        |
| 2.1 TC                             | 4.                                                                                     | 113/73,9                                                    | 23/15,0 | 17/11,1 | 123/66,5                                                             | 23/12,4 | 39/21,1 | 6,1<br>(0,05)          |
| 2.2 TC                             | 3.4                                                                                    | 56/91,8                                                     | 3/4,9   | 2/3,3   | 43/67,2                                                              | 9/14,1  | 12/18,8 | 11,8<br>(0,003)        |
| 3.1 CC                             | 4.                                                                                     | 67/82,7                                                     | 10/12,3 | 4/4,9   | 74/71,8                                                              | 14/13,6 | 15/14,6 | 4,8<br>(0,09)          |
| 3.2 CC                             | 3.4                                                                                    | 23/76,7                                                     | 3/10,0  | 4/13,3  | 24/82,8                                                              | 4/13,8  | 1/3,4   | 1,9<br>(0,38)          |
|                                    | $\chi^2$ (p1.1-1.2) df = 2<br>$\chi^2$ (p2.1-2.2) df = 2<br>$\chi^2$ (p3.1-3.2) df = 2 | 4,8 (0,09)<br>8,7 (0,015)<br>2,3 (0,31)                     |         |         | 0,12 (0,94)<br>0,2 (0,89)<br>2,7 (0,26)                              |         |         |                        |
| <i>ESR2</i><br>rs4986938           |                                                                                        |                                                             |         |         |                                                                      |         |         |                        |
| 4.1 GG                             | 4.                                                                                     | 107/73,3                                                    | 20/13,7 | 19/13,0 | 113/62,8                                                             | 26/14,4 | 41/22,8 | 5,5<br>(0,06)          |
| 4.2 GG                             | 3.4                                                                                    | 40/85,1                                                     | 4/8,5   | 3/6,4   | 36/66,7                                                              | 6/11,1  | 12/22,2 | 5,6<br>(0,06)          |
| 5.1 GA                             | 4.                                                                                     | 127/81,9                                                    | 19/12,3 | 9/5,8   | 131/69,7                                                             | 20/10,6 | 37/19,7 | 14,1<br>( $<0,001$ )   |
| 5.2 GA                             | 3.4                                                                                    | 52/89,6                                                     | 3/5,2   | 3/5,2   | 43/69,4                                                              | 9/14,5  | 10/16,1 | 7,5<br>(0,02)          |
| 6.1 AA                             | 4.                                                                                     | 31/70,5                                                     | 6/13,6  | 7/15,9  | 31/77,5                                                              | 5/12,5  | 4/10,0  | 0,7<br>(0,69)          |
| 6.2 AA                             | 3.4                                                                                    | 23/92,0                                                     | 1/4,0   | 1/4,0   | 13/81,3                                                              | 2/12,5  | 1/6,3   | 1,2<br>(0,55)          |
|                                    | $\chi^2$ (p4.1-4.2) df=2<br>$\chi^2$ (p5.1-5.2) df=2<br>$\chi^2$ (p6.1-6.2) df=2       | 2,8 (0,25)<br>2,4 (0,31)<br>4,4 (0,11)                      |         |         | 0,4 (0,80)<br>0,9 (0,63)<br>0,2 (0,91)                               |         |         |                        |

У больных РМЖ с I стадией носителей генотипа TT *ESR1* с низкими уровнями  $IgG_2$ -E2 и  $IgG_2$ -Pg (одновременно или одного из них, комбинация 1.1) ER+/PR+ опухоли обнаруживали реже, а ER+/PR- и ER-/PR- чаще, чем с одновременно высокими уровнями этих антител (комбинации 1.1 и 1.2  $p = 0,09$ ). Такая же закономерность выявлена и для носителей генотипа TC *ESR1* (комбинации 2.1 и 2.2,  $p = 0,015$ ). Напротив, у больных с генотипом CC *ESR1* ER+/PR+ опухоли встречались чаще, а ER-/PR- реже в таком же сравнении (комбинации 3.1 и 3.2) и различия по иммунологическим фенотипам были недостоверными ( $p = 0,31$ ).

У больных РМЖ со II–IV стадиями с генотипами TT и гетерозигот TC *ESR1* ER+/PR+, ER+/PR- и ER-/PR- опухоли обнаруживали с практически одинаковой частотой при любом из иммунологических фенотипов (сравнение комбинаций 1.1-1.2 и 2.1-2.2:  $p > 0,89$ ). У больных с генотипом CC *ESR1* ER+/PR+ опухоли выявлялись чаще, а ER-/PR- реже при одновременно высоких уровнях  $IgG_2$ -E2 и  $IgG_2$ -Pg (комбинация 3.4), чем при низких уровнях этих антител (комбинация 3.1), однако ввиду малочисленности этой подгруппы больных указанные различия были статистически не достоверными.

Статистическое значимое снижение доли ER+/PR+ опухолей и возрастание доли ER-/PR-

опухолей при сравнении больных со II–IV и с I стадией РМЖ проявлялось у носителей генотипов ТТ и ТС *ESR1* с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-Е2 и IgG<sub>2</sub>-Pg (комбинации 1.2 и 2.2). Во всех остальных случаях, (комбинации 1.1 и 2.1), в том числе у носителей генотипа СС *ESR1* (комбинации 3.1 и 3.2) различия по распределению опухолей по признаку ER/PR оказались статистически незначительными.

У больных I стадией РМЖ с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-Е2 и IgG<sub>2</sub>-Pg (комбинации 4.2, 5.2 и 6.2) ER+/PR+ опухоли выявлялись чаще, а ER+/PR- и ER-/PR- реже, чем у больных с одновременно низкими уровнями этих антител или одного из них при каждом из исследуемых генотипов *ESR2*, однако такие различия были статистически недостоверными.

Практически не различались между собой больные II–IV стадиями РМЖ с обозначенными иммунологическими фенотипами при исследованных генотипах *ESR2* (комбинации 4.1, 5.1 и 6.1 против 4.2, 5.2 и 6.2,  $p > 0,05$ ).

Статистически значимое снижение доли ER+/PR+ опухолей и соответствующее возрастание доли ER-/PR- опухолей имело место у носителей генотипа GA *ESR2* при сравнении больных со II–IV стадиями и с I стадией РМЖ, независимо от иммунологического фенотипа. У больных с генотипом GG *ESR2* проявлялись такие же различия, но они оказались статистически малодостоверными ( $p = 0,06$ ). Небольшое число носителей генотипа AA с распре-

лением их по стадиям, ER/PR статусу опухоли и иммунологическим фенотипам не позволило провести аналогичное сравнение достаточно корректно.

Исследование пролиферативной активности опухоли у больных РМЖ – носителей генотипов *ESR1* и *ESR2* с выделенными иммунологическими фенотипами (комбинациями) показало следующее (таблица 6). Опухоли с низким и высоким содержанием Ki-67 положительных клеток у больных с I стадией РМЖ встречались с почти одинаковой частотой независимо от иммунологического фенотипа и генотипа *ESR1*. У больных со II–IV стадией РМЖ с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-Е2 и IgG<sub>2</sub>-Pg опухоли с высоким содержанием Ki-67 экспрессирующих клеток обнаруживали реже, чем у больных с низкими уровнями (у носителей генотипа ТТ 46,2 % против 63,1 %,  $p = 0,09$ ; у носителей генотипа ТС 48,4 % против 69,7 %,  $p = 0,004$ ). У больных с генотипом СС такие различия практически отсутствовали ( $p = 0,84$ ).

Возрастание доли активно пролиферирующих опухолей у больных со II–IV стадиями РМЖ по сравнению с I стадией было статистически достоверным только при обнаружении у них низких уровней IgG<sub>2</sub>-Е2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, независимо от генотипа *ESR1* (комбинации 1.1, 2.1 и 3.1). Наиболее выраженными такие различия оказались характерными для носителей генотипа ТС *ESR1* ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 6.**  
Число (n) и доля (%) больных раком молочной железы (РМЖ) с различным содержанием Ki-67 положительных клеток в опухоли при I и II–IV стадиях заболевания в зависимости от полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогенов *ESR1* и *ESR2* и комбинаций уровней антиидиотипических антител

**Table 6.**  
Number (n) and prevalence (%) of breast cancer patients (BCP) with different levels of tumor Ki-67 positive cells at stages I and II–IV of the disease according to polymorphic variants of the estrogen receptor genes *ESR1* and *ESR2* and levels combinations of antiidiotypic antibodies

| Гены, генотипы<br>Genes, genotypes | Комбинации антител<br>Antibodies combinations | РМЖ I стадия<br>Stage I breast cancer patients<br>(N = 478) |               | РМЖ II–IV стадии<br>Stages II–IV breast cancer patients<br>(N = 547) |               | $\chi^2$ (p)<br>df = 1 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------|
|                                    |                                               | Ki-67<br>≤20%                                               | Ki-67<br>>20% | Ki-67<br>≤20%                                                        | Ki-67<br>>20% |                        |
|                                    |                                               | n/%                                                         | n/%           | n/%                                                                  | n/%           |                        |
| <i>ESR1</i> (rs2234693)            |                                               |                                                             |               |                                                                      |               |                        |
| 1.1 TT                             | 4.                                            | 61/54,9                                                     | 50/45,1       | 45/36,9                                                              | 77/63,1       | 6,9 (0,008)            |
| 1.2 TT                             | 3.4                                           | 24/60,0                                                     | 16/40,0       | 21/53,8                                                              | 18/46,2       | 0,1 (0,75)             |
| 2.1 TC                             | 4.                                            | 89/58,2                                                     | 64/41,8       | 57/30,3                                                              | 131/69,7      | 25,6 (<0,001)          |
| 2.2 TC                             | 3.4                                           | 38/60,3                                                     | 25/39,7       | 33/51,6                                                              | 31/48,4       | 0,7 (0,42)             |
| 3.1 CC                             | 4.                                            | 46/56,8                                                     | 35/43,2       | 39/37,1                                                              | 66/62,9       | 6,3 (0,01)             |
| 3.2 CC                             | 3.4                                           | 17/56,7                                                     | 13/43,3       | 12/41,4                                                              | 17/58,6       | 0,8 (0,36)             |
|                                    | $\chi^2$ (p1.1-1.2) df = 1                    | 0,13 (0,72)                                                 |               | 2,8 (0,09)                                                           |               |                        |
|                                    | $\chi^2$ (p2.1-2.2) df = 1                    | 0,02 (0,89)                                                 |               | 8,5 (0,004)                                                          |               |                        |
|                                    | $\chi^2$ (p3.1-3.2) df = 1                    | 0,04 (0,84)                                                 |               | 0,04 (0,84)                                                          |               |                        |
| <i>ESR2</i> (rs4986938)            |                                               |                                                             |               |                                                                      |               |                        |
| 4.1 GG                             | 4.                                            | 85/58,2                                                     | 61/41,8       | 63/34,2                                                              | 121/65,8      | 17,9 (<0,001)          |
| 4.2 GG                             | 3.4                                           | 33/67,3                                                     | 16/32,7       | 27/50,0                                                              | 27/50,0       | 2,5 (0,11)             |
| 5.1 GA                             | 4.                                            | 86/55,5                                                     | 69/44,5       | 64/33,7                                                              | 126/66,3      | 15,6 (<0,001)          |
| 5.2 GA                             | 3.4                                           | 32/54,2                                                     | 27/45,8       | 33/53,2                                                              | 29/46,8       | 0,01 (0,94)            |
| 6.1 AA                             | 4.                                            | 25/56,8                                                     | 19/43,2       | 14/34,1                                                              | 27/65,9       | 3,5 (0,06)             |
| 6.2 AA                             | 3.4                                           | 14/56,0                                                     | 11/44,0       | 6/37,5                                                               | 10/62,5       | 0,7 (0,40)             |
|                                    | $\chi^2$ (p4.1-4.2) df = 1                    | 0,9 (0,33)                                                  |               | 3,8 (0,05)                                                           |               |                        |
|                                    | $\chi^2$ (p5.1-5.2) df = 1                    | 0,0001 (0,99)                                               |               | 6,7 (0,009)                                                          |               |                        |
|                                    | $\chi^2$ (p6.1-6.2) df = 1                    | 0,03 (0,85)                                                 |               | 0,005 (0,94)                                                         |               |                        |

У больных с I стадией РМЖ опухоли с низким или высоким содержанием Ki-67 положительных клеток выявили практически с одинаковой частотой при каждом из трёх исследуемых генотипов *ESR2* и при каждом из двух обозначенных иммунологических фенотипов. У больных со II–IV стадиями РМЖ с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg опухоли с высоким содержанием Ki-67 экспрессирующих клеток выявлялись реже, чем у больных с низкими их уровнями (у носителей генотипа GG 50,0 % против 65,8 %,  $p = 0,05$ ; у носителей генотипа GA 46,8 % против 66,3 %,  $p = 0,009$ ). У больных с генотипом AA удельный вес активно пролиферирующих опухолей был практически одинаковым при любом уровне антиидиотипических антител ( $p = 0,94$ ).

Возрастание частоты обнаружения опухолей с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток у больных со II–IV стадиями, по сравнению с I стадией, имело место только при наличии генотипов GG и GA *ESR2* с низкими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и/или IgG<sub>2</sub>-Pg (комбинации 4.1 и 5.1  $p < 0,001$ ). При одновременно высоких уровнях этих антител такое возрастание было статистически незначимым у носителей генотипа GG ( $p = 0,11$ ) или практически отсутствовало у носителей генотипа GA ( $p = 0,94$ ). У больных с генотипом AA *ESR2* доля опухолей с высоким содержанием Ki-67 положительных клеток была значительно выше при II–IV стадиях, в сравнении с I стадией, независимо от уровней IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, однако ввиду малочисленности этой подгруппы больных указанные различия не достигали статистической достоверности.

## Обсуждение

В настоящей работе исследовали взаимосвязи уровней антиидиотипических антител, специфичных к E2 и Pg, в сыворотке крови больных РМЖ с различными вариантами генов, кодирующих рецепторы E2, и экспрессией опухолями ER и PR, а также маркера клеточной пролиферации – протеина Ki-67. При этом учитывали, что экспрессия ER, PR и Ki-67 изменяется по мере роста опухоли. Для этого сравнивали содержание в сыворотке крови указанных антител и маркеров опухоли у пациенток в самом начале заболевания (I стадия) и при дальнейшем росте опухоли (II–IV стадии). Поскольку все обследованные больные до выполнения анализов не получали специфического противоопухолевого лечения, условно считали, что

различия в экспрессии опухолью ER, PR и Ki-67 у больных женщин с I и II–IV стадиями отражают процессы прогрессии индивидуальной опухоли и участие антиидиотипических антител в этих процессах.

Впервые выявлено, что утрата опухолью ER при прогрессии РМЖ зависела от наследуемых полиморфных вариантов генов *ESR1-2*. В частности, доля больных с ER+/PR+ опухолями была выше, а ER-/PR- ниже у женщин с генотипами CC *ESR1* и AA *ESR2* по сравнению с носителями генотипов TT ( $p = 0,037$ ) и GG ( $p = 0,055$ ), соответственно. Эти различия были статистически достоверными, при сравнении больных только по ER+ и ER- ( $p = 0,016$  и  $p = 0,035$  соответственно). Кроме того, снижение доли ER+/PR+ опухолей и возрастание доли ER-/PR- опухолей у больных со II–IV стадиями, по сравнению с I, было незначительным у носителей генотипов CC *ESR1* и AA *ESR2* ( $p > 0,3$ ), в отличие от больных с генотипами TT и CT *ESR1* и GG и GA *ESR2* ( $p < 0,007$ ). Аналогичных особенностей экспрессии PR не обнаружили.

Подтвердили ранее полученные данные о взаимосвязях антиидиотипических антител в сыворотке крови с экспрессией опухолью ER, PR и Ki-67 [7, 8]. У больных с I (но не со II–IV) стадией РМЖ ER+/PR+ опухоли встречались чаще, а ER-/PR- опухоли реже при одновременно высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 (в большей степени) и IgG<sub>2</sub>-Pg, чем при одновременно низких уровнях или при низком уровне одного из них. У больных со II–IV стадиями (но не с I) опухоли с низким содержанием Ki-67 обнаруживали чаще, а с высокими – реже при одновременно высоких уровнях IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg, чем при одновременно низких уровнях или при низком уровне одного из них. Таким образом, синергический положительный эффект антиидиотипических антител проявлялся у женщин в начале заболевания (торможение утраты опухолью стероидных рецепторов, в основном, ER) и при его развитии (торможение пролиферативной активности опухоли).

Впервые установлено, что образование антиидиотипических ауто-антител не зависело от полиморфных локусов генов *ESR1* и *ESR2*. В частности, показано, что доли больных с одновременно высокими уровнями IgG<sub>2</sub>-E2 и IgG<sub>2</sub>-Pg (протективный иммунологический фенотип) и с одновременно низкими их уровнями или с низкими уровнями одного из них при высоком другого (проканцерогенные иммуноло-

гические фенотипы) не зависели от носительства того или иного генотипа *ESR1* и *ESR2* как при I, так и при II–IV стадиях РМЖ. Кроме того, «представительство» указанных иммунологических фенотипов не изменялось при прогрессии опухоли у больных с любым из исследуемых генотипов *ESR1-2*.

В настоящей работе впервые описана зависимость биологических эффектов антиидиотипических ауто-антител, специфичных к стероидным рецепторам, от наследуемых генетических вариантов этих рецепторов. В частности, антипролиферативное совместное действие  $\text{IgG}_2\text{-E2}$  и  $\text{IgG}_2\text{-Pg}$  у больных РМЖ II–IV проявлялось только у носителей генотипов ТТ (в меньшей степени) и ТС (в большей степени) гена *ESR1*, и вовсе не проявлялось при генотипе СС. Аналогичная закономерность была характерна и для носителей генотипов *ESR2* – обнаружена у носителей генотипов GG и GA (в большей степени) и не выявлена у больных с генотипом AA.

Это же самое можно сказать и о генетически зависимом влиянии антиидиотипических антител на ER/PR статус опухоли у больных РМЖ I стадии. Одновременное повышение уровней  $\text{IgG}_2\text{-E2}$  и  $\text{IgG}_2\text{-Pg}$  было ассоциировано с большим удельным весом ER+/PR+ опухолей только у носителей генотипов ТТ и ТС (в большей степени), но не у носителей генотипа СС *ESR1*, у которых проявилась обратная тенденция: частота ER+/PR+ опухолей оказалась меньше, а ER-/PR- больше, чем у больных с низкими уровнями указанных антител. Причины этих различий остаются неизвестными.

Полученные результаты важны для дальнейших поисков потенциальных маркеров прогрессии РМЖ и других гормонозависимых новообразований. Ассоциации инверсии стероидных рецепторов и возрастания пролиферативной активности опухоли с исследуемыми вариантами стероидных рецепторов необходимо исследовать только в комплексе с анализом

фенотипических факторов организма, тропных к этим рецепторам, – гормонов и соответствующих ауто-антител, в том числе антиидиотипических. И наоборот, адекватная оценка влияния гормонов и антирецепторных ауто-антител на возникновение и прогрессию гормонозависимых опухолей возможна только в совокупности с анализом полиморфных локусов генов стероидных рецепторов (в идеале – с анализом гаплотипов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов).

## Заключение

Антиидиотипические ауто-антитела, специфичные к E2 и Pg ( $\text{IgG}_2\text{-E2}$  и  $\text{IgG}_2\text{-Pg}$ ), синергически подавляют пролиферацию опухоли у больных РМЖ на II–IV стадиях, не оказывая влияния на экспрессию внутриклеточных ER и PR. Восполнение внутреннего дефицита  $\text{IgG}_2\text{-E2}$  и/или  $\text{IgG}_2\text{-Pg}$  искусственно созданными антителами против стероидных рецепторов, подавляющими пролиферацию опухолевых клеток, представляется перспективным методом иммунотерапии в дополнение к известным методам эндокринотерапии антиэстрогеновыми препаратами. Одним из показаний для применения такой иммунотерапии может быть принадлежность больных РМЖ к определённым наследуемым вариантам генотипов (гаплотипов) стероидных рецепторов, чувствительным к противоопухолевому действию ауто-антител, специфичных к стероидным рецепторам.

## Благодарности/ Acknowledgements

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

## Литература :

1. Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023;19(3):16-24. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24>
2. Струнkin Д.Н., Конончук В.В., Гуляева Л.Ф., Богачев С.С., Прокураина А.С. Современные аспекты систематики, диагностики и
3. Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хузина Д.Р. Разработка прогностической модели для рака молочной железы I стадии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021;17(2):14-22. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22>
4. Borgquist S., Hjertberg M., Henningson M., Ingvar C., Rose C., Jernström H. Given breast cancer, is fat better than thin? Impact of the

- estrogen receptor beta gene polymorphisms. *Breast. Cancer Res. Treat.* 2013;137(3):849-862. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2367-z>
5. Hu X., Jiang L., Tang C., Ju Y., Jiu L., Wei Y., Guo L., Zhao Y. Association of three single nucleotide polymorphisms of ESR1 with breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *J. Biomed. Res.* 2017;31(3):213-225. <https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160087>
  6. Chauhan P., Yadav R., Kaushal V., Kadian L. Evaluation of genetic polymorphism in estrogen receptor  $\alpha$  gene as breast cancer risk. *Biomed. Res.* 2019;30(1):72-77. <https://doi.org/10.35841/biomedical-research.30-18-1189>
  7. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Кооперативное участие стероидных гормонов и гормон-специфических аутоантител в прогрессии рака молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2023;8(2):19-32. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32>
  8. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Антонов А.В., Колпинский Г.И., Костянко М.В. Анти-тела и анти-антитела, специфичные к эстрадиолу и прогестерону, и пролиферативная активность опухоли у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2024;23(3):73-85. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85>
  9. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Вафин И.А. Антиидиотипические антитела против эстрадиола и генетический полиморфизм эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  у больных раком молочной железы. *Медицинская иммунология.* 2024;26(1):159-168. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AIA-2598>

## References:

1. Merabishvili VM, Semiglazov VF, Komiakhov AV, Semiglazova TYu, Krivorotko PV, Belyaev AM. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). *Tumors of female reproductive system.* 2023;19(3):16-24. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24>
2. Strunkin DN, Kononchuk VV, Gulyaeva LF, Bogachev SS, Proskurina AS. Current aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2022;18(1):25-39. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39>
3. Ismagilov AKh, Vanesyan AS, Khuzina DR. Development of the predictive model for I stage breast cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2021;17(2):14-22. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22>
4. Borgquist S, Hjertberg M, Henningson M, Ingvar C, Rose C, Jerström H. Given breast cancer, is fat better than thin? Impact of the estrogen receptor beta gene polymorphisms. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(3):849-862. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2367-z>
5. Hu X, Jiang L, Tang C, Ju Y, Jiu L, Wei Y, Guo L, Zhao Y. Association of three single nucleotide polymorphisms of ESR1 with breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Biomed Res.* 2017;31(3):213-225. <https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160087>
6. Chauhan P, Yadav R, Kaushal V, Kadian L. Evaluation of genetic polymorphism in estrogen receptor  $\alpha$  gene as breast cancer risk. *Biomed Res.* 2019;30(1):72-77. <https://doi.org/10.35841/biomedicalresearch.30-18-1189>
7. Glushkov AN, Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Bayramov PV, Verzhbitskaya NN, Kolpinskiy GI. Co-operation of steroid hormones and hormone-specific autoantibodies in breast cancer progression. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2023;8(2):19-32. (In Russian). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-19-32>
8. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Bayramov PV, Verzhbitskaya NE, Antonov AV, Kolpinskiy GI, Kostyanko MV. Antibodies and anti-antibodies specific to estradiol and progesterone and tumor proliferation in breast cancer patients. *Siberian Journal of Oncology.* 2024;23(3):73-85. (In Russian). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-73-85>
9. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Antonov AV, Bayramov PV, Verzhbitskaya NE, Kolpinskiy GI, Vafin IA. Antiidiotypic antibodies to estradiol and gene polymorphisms of  $\alpha$  and  $\beta$  estrogenic receptors in breast cancer patients. *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya.* 2024;26(1):159-168. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-AIA-2598>

## Сведения об авторах

**Глушков Андрей Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека. ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

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

**ORCID:** 0000-0002-8560-6719

**Поленок Елена Геннадьевна**, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека. ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

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

**ORCID:** 0000-0002-9368-2340

**Гордеева Людмила Александровна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека. ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

**Вклад в статью:** статистический анализ данных, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0001-5870-7584

**Мун Стелла Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики

## Authors

**Prof. Andrey N. Glushkov**, MD, DSc, Professor, Chief Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

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

**ORCID:** 0000-0002-8560-6719

**Mrs. Elena G. Polenok**, PhD (Pharmaceutical sciences), Leading Research Fellow, Laboratory of Immunochemistry, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

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

**ORCID:** 0000-0002-9368-2340

**Mrs. Lyudmila A. Gordeeva**, PhD (biology), Leading Research Fellow, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0001-5870-7584

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

Института экологии человека. ФГБНУ «Федеральный исследовательский центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

**Вклад в статью:** статистический анализ данных.

**ORCID:** 0000-0002-5530-3469

**Глушкова Ольга Андреевна**, ведущий инженер-биолог лаборатории иммуногенетики Института экологии человека. ФГБНУ «Федеральный исследовательский центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10).

**Вклад в статью:** статистический анализ данных.

**ORCID:** 0000-0003-2875-4835

**Захаров Вадим Николаевич**, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

**Вклад в статью:** анализ и обсуждение результатов работы.

**ORCID:** 0009-0003-1731-1534

**Антонов Александр Витальевич**, заведующий отделением опухолей молочной железы, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

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

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

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

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

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

**Верзбицкая Наталья Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35).

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

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

**Воронина Елена Николаевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий группой молекулярной генетики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН» (630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8).

**Вклад в статью:** анализ полученных данных.

**ORCID:** 0000-0002-3405-6980

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

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

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

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-5530-3469

**Mrs. Olga A. Glushkova**, Leading Engineer-biologist, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradsky Prospekt, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0003-2875-4835

**Dr. Vadim N. Zakharov** – MD, PhD, Head of Kuzbass Clinical Oncology Dispensary, Kemerovo (17, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation)

**Contribution:** analysis and processed the clinical data.

**ORCID:** 0009-0003-1731-1534

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Mrs. Elena N. Voronina**, PhD (biology), Senior Research Fellow, Chief of the Molecular Genetics Group, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (8, Akademika Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk, 630090, Russian Federation).

**Contribution:** performed the data analysis.

**ORCID:** 0000-0002-3405-6980

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

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

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

Статья поступила: 09.07.2024 г.

Поступила после переработки: 16.08.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Received: 09.07.2024

Revised: 16.08.2024

Accepted: 30.11.2024

УДК 618.14-002-092.9:615.838

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-20-28>

# МОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА СТЕРОИДОГЕНЕЗ САМОК КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

ЧЕРНОВА А. Е.\*, РЕМНЕВА О. В., МАЗКО О. Н., БОБРОВ И. П., ЛЕПИЛОВ А. В., ШАДЕЕВА Ю. А.

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

## Резюме

**Цель.** Оценить стероидомодулирующие эффекты бальнеотерапии в экспериментальной модели хронического эндометрита.

**Материал и методы.** Моделирование экспериментального эндометрита проводилось путем ретроградного введения крысам линии Wistar (n=30) аутокаловой взвеси. С третьих суток животные получали Цефтриаксон в массозависимой дозировке в течение недели; с 41-го дня – животные основной группы (n = 10) получали радоновые ванны, продолжительностью 15 минут, курс лечения 10 дней. Самкам крыс группы сравнения (n = 10) помимо бальнеотерапии проводилась пелоидотерапия курсом в 10 дней. Крысы контрольной группы (n = 10) лечения не получали. Уровни эстрадиола и прогестерона в венозной крови оценивали при помощи иммуноферментного анализа. Гистоморфологическую верификацию хронического эндометрита проводили путем приготовления микростеклопрепаратов эндометрия.

**Результаты.** Диффузный лимфомакрофагальный инфильтрат обнаружен в эндометрии крыс контрольной группы ( $180,7 \pm 9,0$  клеток). На фоне радоноотерапии происходило снижение плотности воспалительного инфильтрата в основной группе ( $125,4 \pm 8,1$ ; на 30,7 % по отношению к контрольной группе;  $p = 0,002$ ). Минимальная плотность маркеров хронического эндометрита наблюдалась в эндометрии крыс группы сравнения ( $20,5 \pm 1,8$ ; снижение на 88,7%, в сравнении с контрольной группой;  $p = 0,000001$ ). Наиболее выраженное повышение уровня прогестерона отмечено у самок

крыс основной группы, в сравнении с контрольной группой (105,30 и 22,19 нг/л соответственно;  $p = 0,008$ ). Статически значимое снижение уровня эстрадиола отмечено исключительно у самок крыс основной группы по сравнению с группой контроля (30,46 и 44,0 нг/л соответственно;  $p = 0,008$ ), в то же время достоверных различий уровня эстрадиола у животных группы сравнения на фоне контрольной группы выявить не удалось (42,9 и 44,0 нг/л соответственно;  $p = 0,95$ ).

**Заключение.** На фоне бальнеотерапии отмечается достоверное повышение уровня прогестерона и снижение уровня эстрадиола в венозной крови животных при одновременном регрессе гистологических маркеров хронического эндометрита, что может быть использовано для дальнейших проспективных исследований в рамках пре-концепционной подготовки в группах пациенток с патологией органов репродуктивной системы, в том числе сопровождающихся гиперэстрогениями.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бальнеотерапия, пелоидотерапия, крысы.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование осуществлялось в рамках реализации гранта на проведение научных исследований по изучению природных лечебных ресурсов региона и разработке методик их применения и сохранения, выявлению перспективных территорий для развития санаторно-курортной отрасли в Алтайском крае.

## Для цитирования:

Чернова А. Е., Ремнева О. В., Мазко О. Н., Бобров И. П., Лепилов А. В., Шадеева Ю. А. Модулирующий эффект бальнеотерапии на стероидогенез самок крыс в экспериментальной модели хронического эндометрита. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 20-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-20-28>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Чернова Анастасия Евгеньевна, 656056, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, E-mail: [anastasiya.chernova.1993@mail.ru](mailto:anastasiya.chernova.1993@mail.ru)

© Чернова А. Е. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# MODULATION OF FEMALE RATS STEROIDOGENESIS IN THE APPLICATION OF BALNEOTHERAPY IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC ENDOMETRITIS

ANASTASIJA E. CHERNOVA\*, OL'GA V. REMNEVA, IGOR' P. BOBROV, OLESJA N. MAZKO, ALEKSANDR V. LEPILOV., YULIYA A. SHADEEVA

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** Assess steroidogenesis modulation efficacy of balneotherapy in experimental chronic endometritis model.

**Materials and Methods.** The experimental endometritis was induced in laboratory Wistar line rats ( $n = 30$ ) inoculated with intra-uterine self-fecal suspension. Starting with the 3rd day of the experiment, all animals have received wide-spectrum antibiotic within 7 days; from day 41– experimental group animals ( $n=10$ ) applying 10 procedures of radon therapy one a day lasting 15 minutes. Comparison group animals ( $n = 10$ ) received radon therapy and 10 procedures of peloid therapy mud according to a radon therapy regimen. Control group ( $n = 10$ ) received no treatment. The venous estradiol and progesterone levels were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay. Histological verification was conducted by endometrium histology study.

**Results.** In control group it was found maximal endometrial diffuse infiltrate  $180.7 \pm 9.0$  immunocompetent cells. During balneotherapy treatment density of inflammatory infiltrate was lower in experimental group  $125.4 \pm 8.1$  (by 30.7% vs. control group;  $p = 0.002$ ), whereas in comparison group density of inflammatory infiltration was minimal (re-

duced by 88.7 % compared to control group;  $p < 0.001$ ) and reached  $20.5 \pm 1.8$  cells. Most pronounced rise in serum progesterone level had resulted in experimental group during radon therapy compared to control group ( $p = 0.008$ ), meanwhile in comparison group featured with no significant change in estradiol level compared to control group ( $p = 0.95$ ).

**Conclusion.** During radon therapy is accompanied by significantly increased serum progesterone and decreased estradiol level along with chronic endometritis markers regression which can be used in future prospective studies for confirming its effectiveness in patients with reproductive system pathology including diseases accompanied by hyperestrogenism.

**Keywords:** chronic endometritis, radon therapy, peloid therapy, rats.

### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

### Funding

The study was carried out within the framework of a Government Grant «Providing a grant for conducting scientific research on developing regional natural healing resources and developing methodologies for their use, reservation and searching promised land for the spa and resort industry development in Altay Region»

◀ English

### For citation:

Anastasija E. Chernova, Ol'ga V. Remneva, Igor' P. Bobrov, Olesja N. Mazko, Aleksandr V. Lepilov, Yuliya A. Shadeeva. Modulation of female rats steroidogenesis in the application of balneotherapy in an experimental model of chronic endometritis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 20-28. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-20-28>

### \*Corresponding author:

Dr. Anastasija E. Chernova, 40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation, E-mail: [anastasija.chernova.1993@mail.ru](mailto:anastasija.chernova.1993@mail.ru)

© Anastasija E. Chernova, et al.

## Введение

Наблюдаемые в настоящее время на популяционном уровне тенденции остаются неутешительными: отмечается неуклонный рост гине-

кологических заболеваний, гормональные детерминанты большинства из которых хорошо известны, что оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье и демографи-

ческие показатели нации. Изменения модели репродуктивного поведения среди современных женщин, отсрочка реализации репродуктивной функции и высокие показатели коморбидности приводят к нарушению центральной гормональной регуляции, росту числа гипер- и неопластических процессов, а также неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам [1].

Нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в условиях возросшей функциональной нагрузки лежат в основе гормонального дисбаланса: наблюдается относительная гиперэстрогения на фоне недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла и сниженной продукции прогестерона [2]. При этом изменения системного гормонального гомеостаза потенцируются дисфункцией стероидно-рецепторных систем эндометрия на фоне наличия хронического воспалительного процесса в полости матки (ХЭ), что оказывает прямое влияние на адекватное функционирование эндометрия, процессы дифференцировки, пролиферации, децидуализации, которые лежат в основе успешной имплантации и развития беременности [3].

Для ХЭ характерно отсутствие специфической клинической картины, склонность к бессимптомному течению и возникновение множественных вторичных морфофункциональных изменений, преимущественно функционального слоя эндометрия, с явлениями его атрофии, нарушением циклической трансформации и рецептивности [4].

Однако до настоящего времени не разработаны стандартизированные критерии гистопатологической диагностики заболевания, что создает предпосылки для значительного расхождения результатов эпидемиологических исследований распространенности ХЭ [5].

Зарубежными исследователями продемонстрировано, что ХЭ чаще обнаруживается у женщин с анамнезом длительного бесплодия неясного генеза, привычного невынашивания, а также повторных неудач имплантации в циклах ЭКО и составляет примерно 10% от общего числа биопсий эндометрия [6, 7], при этом в Российской Федерации данный показатель варьируется в широких пределах от 0,2 до 19,2 %, в зависимости от исследуемой группы, составляя в среднем 15% [8].

В патогенезе ХЭ значительная роль отводится повышению уровня проинфламаторных ци-

токинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . Повышенные уровни данных цитокинов вызывают измененное рекрутирование лейкоцитов, нарушают процессы пролиферации и апоптоза, приводят к изменению локальной экспрессии рецепторов стероидных гормонов с преобладанием эстрогенного компартмента, влияют на ФСГ-индуцированную активность ароматазы и, опосредованно, на базальные уровни прогестерона и эстрадиола [9].

В условиях стойко высокой частоты хронического эндометрита как отягощающего фактора гинекологического анамнеза женщин репродуктивного возраста изменения гормонального гомеостаза на фоне хронического воспалительного процесса в эндометрии являются привлекательной терапевтической мишенью и требуют поиска новых методик патогенетического лечения, направленных на нормализацию цитокинового профиля пациенток с ХЭ.

Согласно современным представлениям, ХЭ является микробным или микробно-вирусным заболеванием. При этом, несмотря на концепцию превалирующего влияния бактериального микробиома в этиологической структуре ХЭ, показатели частоты определения вирусных инфектов при ХЭ остаются стабильно высокими и достигают 49%. Сочетание бактериальной и вирусной инфекции обуславливает наиболее тяжелые структурно-функциональные изменения эндометрия, дезадаптацию иммунного ответа и активацию каскада «цитокинового всплеска» [10].

В настоящее время отсутствуют унифицированные подходы к терапии ХЭ по причине сложности выявления этиологического фактора развития заболевания [11]. В клинической практике нередко встречается расхождение результатов между данными гистологического и микробиологического методов исследований: при наличии гистоморфологических маркеров хронического воспаления в эндометрии разной степени активности культуральные пробы эндометрия остаются стерильными, что является следствием изменения нормального микроокружения и морфофункционального ремоделирования эндометриальной ткани под влиянием первичного патогена с развитием вторичного иммунодефицита, даже после элиминации возбудителя [12].

Применение антимикробных препаратов продолжает оставаться дискуссионным вопросом: отсутствие достоверных различий, по дан-

ным ряда исследований, между группами пациенток, принимавших антибактериальные препараты, и пациенток, не получавших такое лечение, свидетельствует о главенствующей роли процесса взаимодействия микроорганизмов с иммунными клетками эндометрия в патофизиологии ХЭ и делает применение иммуномодулирующей терапии рационально обоснованным [13].

Одним из наиболее перспективных терапевтических направлений, способных оказать влияние на иммунный статус больных с ХЭ, является бальнеотерапия, которая активно изучается и находит свое практическое применение в лечебно-оздоровительных учреждениях Алтайского края.

Радоновые ванны продемонстрировали свою эффективность в комплексном лечении пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нервной и мочевыделительной системы, а способность радонотерапии нормализовать уровень рилизинговых гормонов и соотношение стероидов (эстроген/прогестерон), с успехом применяется при таких гормонозависимых заболеваниях, как миома матки, аденомиоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [14].

В контексте рассматриваемой проблемы отдельного внимания заслуживает влияние иммуномодулирующий эффект радоновых вод. Так, в ряде исследований продемонстрировано увеличение концентрации противоинфляматорных цитокинов IL-4 и IL-10 при одновременном снижении IL-1 под воздействием продуктов радиолитиза [15].

Однако в современной литературе отсутствуют данные о терапевтических возможностях радонотерапии в условиях хронического эндометрита с позиции влияния на процессы стероидогенеза.

Актуальность проблемы ХЭ как этиологического фактора репродуктивных неудач на фоне возрастающей коморбидности с дисгормональными нарушениями у пациенток фертильного возраста диктует необходимость поиска эффективных методик комплексной коррекции дисфункции эндометрия.

## Цель исследования

Оценить терапевтические возможности природных физических факторов Алтайского края в отношении модуляции стероидогенеза у самок крыс в экспериментальной модели хронического эндометрита.

## Материалы и методы

Проводилась оценка комплексной терапевтической эффективности бальнеотерапии в экспериментальной модели ХЭ в отношении гистоморфологических маркеров хронического воспалительного процесса в эндометрии и стероидомодулирующей активности с оценкой плазменных концентраций прогестерона и эстрадиола в венозной крови лабораторных животных.

Для экспериментальных целей использовалась сульфатно-гидрокарбонатно-натриевая слабоминерализованная (0,3 г/л) щелочная (pH = 9,2) минеральная вода с низким содержанием радона из Белокурихинского месторождения (скважина №4Э) на территории Алтайского края. В качестве сравнительной методики проводили оценку противовоспалительной и стероидомодулирующей эффективности природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязи озера Мармышанское Алтайского края.

В эксперименте были задействованы 30 лабораторных животных, представленных крысами-самками линии Wistar, которые в стандартных условиях сертифицированного вивария и при свободном доступе к пище и воде были разделены на 3 группы: основная группа, группа сравнения и контрольная группа. Каждая группа насчитывала десять экспериментальных объектов.

Использование экспериментальных животных при проведении исследования соответствовало правилам по этическому обращению с животными, одобренным Комитетом по этике при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ, а также директивам Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или иных научных целях (Страсбург, 1986).

По оригинальной запатентованной методике моделирование экспериментального ХЭ проводилось путем ретроградного введения в полость маточного рога 0,1 мл суспензии изолированной суточной культуры *Escherichia coli* в концентрации микробного агента 105 КОЕ/мл.

Все животные, начиная с третьих суток после манипуляции, получали терапию препаратом с широким антимикробным спектром действия (Цефтриаксон) в массозависимой дозировке 20 мг на 1 кг в течение одной недели.

Через сорок один день после введения культуры бактерий и формирования хроническо-

го эндометрита, лабораторным животным основной группы проводилась бальнеотерапия по следующей схеме: радоновые ванны 1 раз в день, продолжительностью 15 минут, всего 10 процедур на курс лечения. Крысы группы сравнения, помимо ванн с минеральной водой по одной процедуре в день продолжительностью 15 минут, в этот же день через 2 часа получали терапию лечебной грязью продолжительностью 10 минут; курс бальнео- и пелоидотерапии составил также 10 дней.

Для объективной оценки результатов проводимого лечения крысы контрольной группы не подвергались воздействию вышеупомянутых физических факторов.

На момент завершения эксперимента выживаемость животных во всех группах составила 100%.

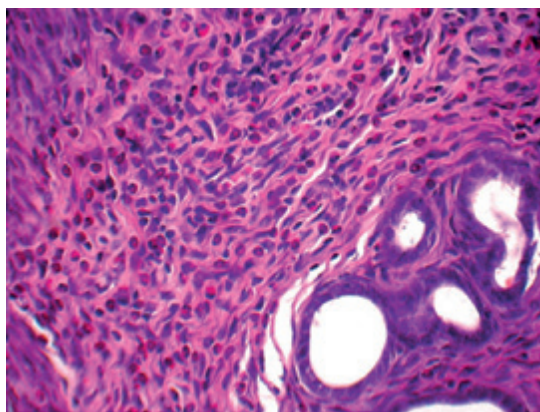
Для исследования уровня стероидных половых гормонов (эстрадиол, прогестерон) проводили забор крови из латеральной хвостовой вены во всех экспериментальных группах животных для последующего иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием луночных планшетов Стероид ИФА-17-ОН-прогестерон 100-31 и Стероид ИФА-эстрадиол 100-40 (Алкор Био, Россия).

Гистоморфологическая верификация хронического эндометрита и оценка активности маркеров воспаления проводилась путем приготовления микростеклопрепаратов эндометрия тела матки, полученных путем нижнесрединной лапаротомии с последующей гистерэктомией и вырезкой тканевых образцов, впоследствии окрашенных гематоксилином и эозином для микроскопии при увеличении  $\times 400$ .

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета статистических программ Microsoft Excel 2010 и Statistics 10.0 for Windows. При нормальном распределении данных в выборке производили расчет среднего арифметического ( $M$ ) и ошибки среднего арифметического ( $m$ ). В случае обнаружения ненормального распределения данных производили расчет медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q1 - Q3$ ). Оценка нормальности распределения данных производилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данных применяли методы параметрической статистики ( $t$ -критерий Стьюдента), а в случае несоответствия экспериментальных данных критериями нормального распределения использовали критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считали порог значимости данных  $p < 0,05$ .

**Рисунок 1.**

Образец эндометрия маточного рога лабораторного животного группы контроля. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ .

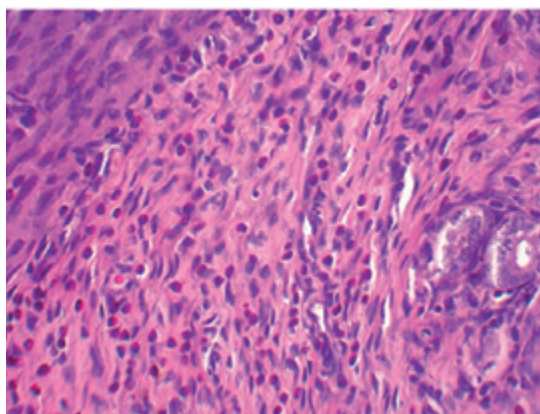


**Figure 1.**

Endometrium sample from the uterine horn of a laboratory animal in control group. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$  magnification.

**Рисунок 2.**

Образец эндометрия маточного рога лабораторного животного основной группы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ .



**Figure 2.**

Endometrium sample from the uterine horn of a laboratory animal in main group. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$  magnification.

## Результаты

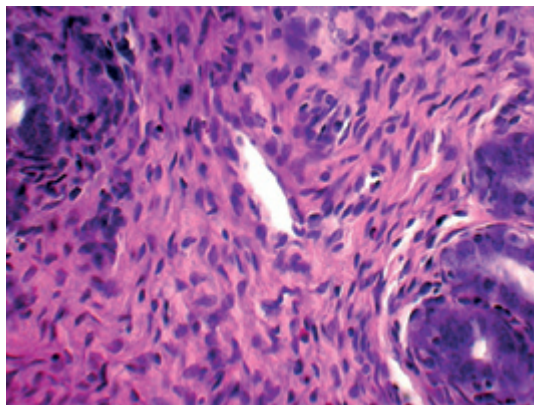
Максимальная плотность диффузного лимфомакрофагальноклеточного инфильтрата в поверхностных и базальных слоях эндометрия обнаружена при гистологическом исследовании образцов эндометрия крыс контрольной группы ( $180,7 \pm 9,0$  клеток) (**рисунок 1**).

На фоне бальнеотерапии слабоминерализованными радоновыми ваннами происходило статистически значимое снижение плотности воспалительного инфильтрата в основной группе, по сравнению с группой контроля ( $125,4 \pm 8,1$  и  $180,7 \pm 9,0$  клеток соответственно; снижение на 30,7 %;  $p = 0,002$ ) (**рисунок 2**).

Минимальная плотность маркеров хронического воспалительного процесса в эндометрии наблюдалась при гистологическом исследовании образцов эндометрия животных группы сравнения, которые получали комбинированное лечение антибактериальным препаратом широкого спектра действия, а также лечебной иловой грязью и радоновыми ваннами (**рисунок 3**). Данные, полученные при микроскопии, были максимально приближены к гистологической картине эндо-

трия интактных животных ( $20,5 \pm 1,8$  и  $180,7 \pm 9,0$  клеток соответственно; снижение на 88,7% в сравнении с контрольной группой;  $p = 0,000001$ ).

После проведенного лечения природными физическими факторами в основной группе и группе сравнения отмечено достоверное повышение концентрации прогестерона в венозной крови лабораторных животных (таблица 1). При этом наиболее выраженное повышение уровня прогестерона отмечено у самок крыс основной группы, в сравнении с контрольной группой (105,30 и 22,19 нг/л соответственно;  $p = 0,008$ ).



**Рисунок 3.** Образец эндометрия маточного рога лабораторного животного группы сравнения. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ .

**Figure 3.** Endometrium sample from the uterine horn of a laboratory animal in comparison group. Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$  magnification.

| Группа животных / Groups of animals  | Прогестерон, нг/л Progesterone level, ng/l Me (Q1–Q3) | p                 | Эстрадиол, нг/л Estradiol level, ng/l Me (Q1–Q3) | p                 |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| Контрольная группа / Control group   | 22,19 (18,9–23,47)                                    | -                 | 44,0 (43,48–54,74)                               | -                 |
| Основная группа / Experimental group | 105,30 (103,88–112,77)                                | $P_{1-2} = 0,008$ | 30,46 (28,63–32,17)                              | $P_{1-2} = 0,008$ |
| Группа сравнения / Comparison group  | 80,32 (72,49–82,94)                                   | $P_{1-3} = 0,008$ | 42,9 (41,92–44,34)                               | $P_{1-3} = 0,95$  |

**Таблица 1.** Уровень прогестерона и эстрадиола в крови лабораторных крыс.

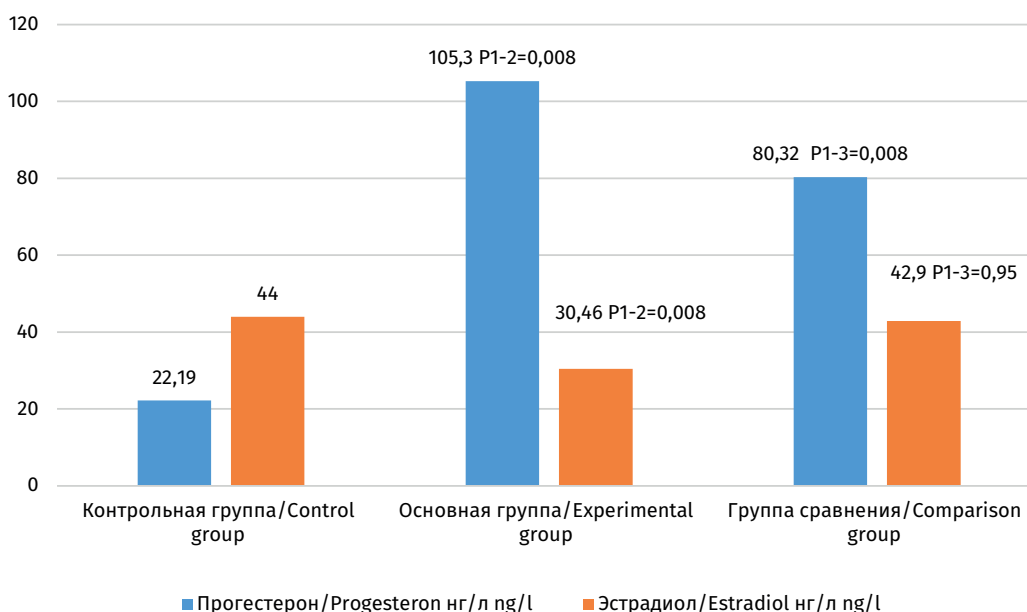
**Table 1.** Estradiol and progesterone level in the blood of laboratory animals.

Примечания.  $P_{1-2}$  – статистическая значимость различий между группой контроля и основной группой;  $P_{1-3}$  – статистическая значимость различий между контрольной группой и группой сравнения.

Notes.  $P_{1-2}$  – statistically significant differences between control and main group;  $P_{1-3}$  – statistically significant differences between control and comparison group.

Однако исключительно у самок крыс основной группы, получавших радонотерапию, наблюдалось снижение уровня эстрадиола в статистически значимых величинах в сравнении с группой контроля (30,46 и 44,0 нг/л соответ-

ственно;  $p = 0,008$ ). В то же время достоверных различий уровня эстрадиола в крови самок крыс группы сравнения и группы контроля выявить не удалось (42,9 и 44,0 нг/л соответственно;  $p = 0,95$ ) (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Уровень прогестерона и эстрадиола в крови лабораторных животных.

**Figure 4.** Estradiol and progesterone level in the blood of laboratory animals.

Примечания.  $P_{1-2}$  – статистическая значимость различий между группой контроля и основной группой;  $P_{1-3}$  – статистическая значимость различий между контрольной группой и группой сравнения.

Notes.  $P_{1-2}$  – statistically significant differences between control and main group;  $P_{1-3}$  – statistically significant differences between control and comparison group.

## Обсуждение

Результатом проведенного эксперимента по созданию характерной гистологической картины хронического эндометрита у лабораторных животных и последующей оценкой терапевтических возможностей природных физических факторов Алтайского края стала демонстрация противовоспалительного эффекта радонотерапии в отношении степени выраженности маркеров воспалительного процесса в эндометрии и модуляции стероидогенеза у самок крыс.

При этом минимальная плотность воспалительного инфильтрата наблюдалась в эндометрии лабораторных животных группы сравнения, получавших комбинированное лечение препаратом широкого антимикробного спектра действия, радоновыми ваннами и пелоидотерапией, что свидетельствует о наличии потенцирующего лечебного эффекта у данных природных физических факторов.

Оценка стероидогенеза в эксперименте выявила модулирующий эффект радонотерапии: под воздействием радоновых ванн в венозной крови лабораторных животных основной группы отмечалось достоверное повышение плазменной концентрации прогестерона при одновременном статистически значимом снижении уровня эстрадиола.

Таким образом, нами установлена комплексная терапевтическая эффективность радонотерапии в условиях экспериментального хронического эндометрита: на фоне регресса гистологических маркеров хронического воспалительного процесса в эндометрии происходила реализация стероидомодулирующих эффектов радонотерапии.

Данный факт, вероятнее всего, обусловлен изменением цитокинового профиля под воздействием радонотерапии. Проинфламаторные цитокины, дисбаланс которых наблюдается при ХЭ, являются значимыми модуляторами овариального стероидогенеза. Помимо прочего, при ХЭ наблюдаются изменения локальной

экспрессии рецепторов к эстрогенам на уровне эндометрия. [16, 17]

Таким образом, противовоспалительные эффекты радонотерапии, продемонстрированные снижением плотности лимфоплазмодитарных клеточных инфильтратов в эндометриальной ткани, которые, в свою очередь, являются основными продуцентами цитокинов, способны оказывать цитокин-опосредованное влияние на процессы овариального стероидогенеза и нормализовать уровни стероидных гормонов.

В то же время пелоидотерапия, оказывающая потенцирующий противовоспалительный эффект в отношении гистологических маркеров хронического воспаления в эндометрии, за счет наличия в своем составе гормоноподобных соединений типа экзогенного эстрогена, обладает эстрогенной активностью, что отражается на уровне эстрадиола в крови лабораторных животных и служит противопоказанием при лечении и реабилитации пациенток с гормонально-обусловленными заболеваниями репродуктивной системы [18].

Все вышеперечисленное позволяет рассматривать методику радонотерапии как перспективную методику прекоцепционной подготовки для дальнейших клинических исследований в группах пациенток с патологией органов репродуктивной системы в виде хронического воспалительного процесса в эндометрии, недостаточности лютеиновой фазы, а также заболеваний, сопровождающихся гиперэстрогенией.

## Заключение

На фоне бальнеотерапии отмечается достоверное повышение уровня прогестерона и снижение уровня эстрадиола в венозной крови животных при одновременном регрессе гистологических маркеров хронического эндометрита, что может быть использовано для дальнейших проспективных исследований в рамках прекоцепционной подготовки в группах пациенток с патологией органов репродуктивной системы, в том числе сопровождающихся гиперэстрогенией.

## Литература :

1. *Очерки эндокринной гинекологии от синдрома к диагнозу и выбору терапии*. Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., испр. и доп. М.: StatusPresens; 2023.
2. Иванов И.А. Патологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции. *Медицинский совет*. 2021;(3):89-97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-89-97>
3. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2020;9(2):16-25. <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>
4. Puente E., Alonso L., Laganà A.S., Ghezzi F., Casarin J., Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int. J. Fertil. Steril.* 2020;13(4):250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>
5. Yasuo T., Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management

- of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
6. Vitagliano A., Saccardi C., Litta P.S., Noventa M. Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017;78(6). <https://doi.org/10.1111/aji.12758>
  7. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2016;43(4):185-192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>
  8. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е., Манухина И.Б. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1008 с.
  9. Лихачева В.В., Зорина В.Н., Третьякова Я.Н., Баженова Л.Г., Третьякова Т.В., Ренге Л.В. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(4):25-32. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717425-32>
  10. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Железова М.Е. Хронический эндометрит – смена привычных представлений. *Практическая медицина*. 2018;16(6):99-105. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-99-105>
  11. Singh N., Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist. Reprod.* 2022;26(3):538-546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>
  12. Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит – затянущаяся дискуссия. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(2):142-152. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152>
  13. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Saccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A., Litta P.S. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018;110(1):103-112. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017>
  14. Ахкубекова Н.К., Терешин А.Т., Бестаева А.Э. Коррекция психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений у больных эндометриодной болезнью под воздействием комплексной радоно-, лазеро- и фармакотерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(3):161-165. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-3-161-165>
  15. Разумов А.Н., Пурига А.О., Юрова О.В. Современные возможности радонотерапии в медицинской реабилитации пациентов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;92(4):54-60. <https://doi.org/10.17116/kurort2015454-60>
  16. Fattahi A., Zarezadeh R., Rastgar Rezaei Y., Mettler L., Nouri M., Schmutzler A.G., Salmassi A. Expression of interleukin-1β and its receptor in human granulosa cells and their association with steroidogenesis. *Tissue Cell*. 2023;85:102230. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102230>
  17. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019;158(3):79-90. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0583>
  18. Болдырева О.А. Влияние бальнеогрязелечения на показатели гормональной регуляции у женщин с бактериальным вагинозом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015; 92(3):22-26. <https://doi.org/10.17116/kurort2015322-26>

## References:

1. Radzinsky VE, editor. *Essays on endocrine gynecology from syndrome to diagnosis and choice of therapy / Ocherki jendokrinnoj ginekologii ot sindroma k diagnozu i vyboru terapii*. 2nd ed. Moscow: StatusPraesens; 2023. (In Russian).
2. Ivanov IA. Luteal phase deficiency: pathophysiology and role in reproductive disorders. *Medical Council*. 2021;3(3):89-97 (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-89-97>
3. Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. *Clinical and experimental morphology*. 2020;9(2):16-25. (In Russian). <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>
4. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endo-metritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250-256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>
5. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
6. Vitagliano A, Saccardi C, Litta PS, Noventa M. Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(6). <https://doi.org/10.1111/aji.12758>
7. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):185-192. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.4.185>
8. Saveleva GM, Suchich GT, Serov VN., Radzinsky VE, Manuchin IB, editors. *Gynecology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media. 2022. (In Russian).
9. Likhacheva VV, Zorina VN, Tretyakova YaN, Bazhenova LG, Tretyakova TV, Renge LV. Current ideas on the pathogenesis of chronic endometritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(4):25-32. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush201717425-32>
10. Maltseva LI, Sharipova RI, Zhelezova ME. Chronic endometritis – changing conventional thinking. *Prakticheskaja medicina*. 2018;16(6):99-105. (In Russian). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-99-105>
11. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538-546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>
12. Tolibova GK, Tral TG. Chronic endometritis: a protracted discussion. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2023;22(2):142-152. (In Russian). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152>
13. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, Pizzi S, Andrisani A, Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(1):103-112. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017>
14. Ahkubekova NK, Tereshin AT, Bestaeva AE. Correction of psychoemotional and vascular-autonomic dysfunction with patients suffering from endometrial disease under the influence of complex radon, laser, and drug treatment. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2019;18(3):161-165. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2019-18-3-161-165>
15. Razumov AN, Puriga AO, Iurova OV. The modern applications of radon therapy for the medical rehabilitation of the patients. *Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy*. 2015;92(4):54-60. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/kurort2015454-60>
16. Fattahi A, Zarezadeh R, Rastgar Rezaei Y, Mettler L, Nouri M, Schmutzler AG, Salmassi A. Expression of interleukin-1β and its receptor in human granulosa cells and their association with steroidogenesis. *Tissue Cell*. 2023;85:102230. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102230>
17. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019;158(3):79-90. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0583>
18. Boldyreva OA. The influence of balneo- and peloid therapy on the characteristics of the hormonal regulation in the women presenting with bacterial vaginosis. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2015;92(3):22-26. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/kurort2015322-26>

## Сведения об авторах

**Чернова Анастасия Евгеньевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, редактирование, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-0598-6396

**Ремнева Ольга Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-5984-1109

**Бобров Игорь Петрович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины и патологической анатомии имени профессора В.Н. Крюкова с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

**Вклад в статью:** написание статьи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0001-9097-6733

**Мазко Олеся Николаевна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

**Вклад в статью:** написание статьи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-7299-4516

**Лепилов Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и патологической анатомии имени профессора В.Н. Крюкова с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

**Вклад в статью:** написание статьи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-2477-4687

**Шадеева Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656056, Россия, г. Барнаул, Ленина пр-т, д. 40).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-1764-4879

Статья поступила: 23.06.2024 г.

Поступила после доработки: 08.11.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Anastasiya E. Chernova**, MD, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-0598-6396

**Prof. Ol'ga V. Remneva**, MD, DSc, Full Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study, data interpretation, approval of the final version, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-5984-1109

**Prof. Igor' P. Bobrov**, MD, DSc, Full Professor, Kryukov Department of Forensic Medicine and Pathological Anatomy with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0001-9097-6733

**Mrs. Olesja N. Mazko**, MD, PhD (Biology), Associate Professor, Bryukhanov Department of Pharmacology, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-7299-4516

**Prof. Aleksandr V. Lepilov**, MD, DSc, Full Professor, Head of Kryukov Department of Forensic Medicine and Pathological Anatomy with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-2477-4687

**Dr. Yuliya A. Shadeeva**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656056, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-1764-4879

Received: 23.06.2024

Received in revised form: 08.11.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.132.2-089.168.1-06

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-29-36>

# ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ УМЕРЕННОЕ КОГНИТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ТРУБНИКОВА О. А., ТАРАСОВА И. В., СЫРОВА И. Д.\* , КУХАРЕВА И. Н., МАЛЕВА О. В.

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

## Резюме

**Цель.** Определение частоты и факторов риска послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов, имеющих предоперационное умеренное когнитивное расстройство (УКР) и перенёвших коронарное шунтирование (КШ).

**Материалы и методы.** До операции были сформированы две группы, включающие 50 больных с наличием и 51 с отсутствием УКР. Нейropsychологическое исследование (12 тестов) проводилось до КШ, на 10-е сутки и через 1 год. Ранняя (10-е сутки после операции) и отдалённая (через 1 год) ПОКД диагностировались при 20 % снижении показателей в 20 % тестов.

**Результаты.** Пациенты с УКР до операции имели более низкий уровень образования ( $p = 0,03$ ), более низкие показатели фракции выброса левого желудочка, ( $p = 0,02$ ) и более тяжёлое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, ( $p = 0,01$ ). Факторами, значимыми для развития ранней ПОКД, явились продолжительность искусственного кровообращения ( $p = 0,035$ ) и выраженность полиорганной не-

достаточности, оцененная по шкале SOFA ( $p = 0,04$ ). Ранняя ПОКД у них выявлялась в 72 % случаев, отдалённая ПОКД – в 54 % случаев, а при развитии у этих пациентов ранней ПОКД – в 81 % случаев.

**Заключение.** Хроническая сердечная недостаточность с низкими показателями фракции выброса левого желудочка, тяжёлое поражение коронарных артерий и низкий уровень образования способствуют развитию УКР у пациентов с ишемической болезнью сердца. Предоперационное УКР не является основной причиной ПОКД, однако его наличие и развитие у этих пациентов ранней ПОКД способствует её сохранению через год после КШ.

**Ключевые слова:** синдром умеренных когнитивных расстройств, неврология, послеоперационная когнитивная дисфункция, коронарное шунтирование.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Для цитирования:

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Малева О. В. Предоперационное умеренное когнитивное расстройство и его значение в развитии когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 29-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-29-36>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Сырова Ирина Даниловна, 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, E-mail: ira\_dan2011@mail.ru, © Трубникова О. А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# PRE-OPERATIVE MODERATE COGNITIVE IMPAIRMENTS AND THEIR IMPORTANCE IN COGNITIVE DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN POST-CORONARY BYPASS PATIENTS

OLGA A. TRUBNIKOVA, IRINA V. TARASOVA, IRINA D. SYROVA\*, IRINA N. KUKHAREVA, OLGA V. MALEVA

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

## English ►

**Abstract**

**Aim.** To determine the incidence and risk factors of postoperative cognitive dysfunction (POCD) after coronary bypass (CABG) in patients with pre-operative moderate cognitive impairment (MCI).

**Materials and Methods.** Up to CABG two groups were formed, consisting of 50 patients with presence and 51 without MCI. Neuropsychological research (12 tests) was conducted up to CABG, on the 10th day and after 1 year. Early (10 days after surgery) and remote (1 year later) POCD were diagnosed with a 20 % decrease in the rate of 20 % of tests.

**Results.** Prior to CABG, they had a lower level of formation ( $p = 0.03$ ), a lower fraction of the left ventricle ejection, ( $p = 0.02$ ) and a more severe coronary tract lesion on the SYNTAX scale, ( $p = 0.01$ ) than patients without MCI. Factors significant for the development of early POCD were the duration of with cardiopulmonary bypass ( $p =$

0.035) and the severity of multi-organ insufficiency, rated on the SOFA scale ( $p = 0.04$ ). In persons with pre-operative MCI, 72 % of cases were diagnosed with early POCD, 54 % with remote POCD, and 81 % with early POCD.

**Conclusion.** Chronic heart failure with low rates of left ventricular ejection fraction, severe coronary artery damage and low levels of education contribute to the development of MCI in patients with ischemic heart disease. Pre-operational MCI is not the main cause of POCD. However, its presence and development in these patients of early POCD contributes to its retention a year after surgery.

**Keywords:** coronary bypass, moderate cognitive impairment, neurology, postoperative cognitive dysfunction.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Olga A. Trubnikova, Irina V. Tarasova, Irina D. Syrova, Irina N. Kukhareva, Olga V. Maleva. Pre-operative moderate cognitive impairments and their importance in cognitive dysfunction development in post-coronary bypass patients. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 29-36. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-29-36>

**\*Corresponding author:**

Dr. Irina D. Syrova, 6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: [ira\\_dan2011@mail.ru](mailto:ira_dan2011@mail.ru),  
© Olga A. Trubnikova, et al.

**Введение**

В настоящее время снижение когнитивных функций рассматривается как осложнение кардиохирургических вмешательств. Обнаружено, что наличие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) снижает эффективность оперативного вмешательства, влияет на качество жизни и приверженность пациентов к лечению, тем самым ухудшая прогноз заболевания [1,2]. Согласно данным литературы, у лиц пожилого возраста синдром умеренных когнитивных

расстройств (УКР) встречается в 15–40 % случаев [3]. В патогенезе УКР важную роль играют сосудистые изменения мозга, а выраженность коронарного атеросклероза коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения сосудов мозга [3–5]. Существует ряд исследований, показавших влияние возраста, дооперационного состояния пациента, длительности искусственного кровообращения (ИК) на частоту развития ПОКД [6–8]. Однако среди предоперационных факторов, способствующих развитию ПОКД,

малоизученным остается влияние додементных когнитивных расстройств. Возможно, пациенты с предоперационными УКР являются группой риска развития ПОКД в связи с уже имеющимися патологическими изменениями мозга.

## Цель исследования

Определение частоты и факторов риска ПОКД у пациентов, имеющих предоперационное УКР и перенёсших КШ.

## Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование был включен 101 больной, проходящий лечение в стационарном отделении института перед проведением плановой операции. Дизайн был одобрен Локальным этическим комитетом, всеми больными подписывалось информированное согласие. Критериями для включения были возраст

45–69 лет, проведение КШ в условиях ИК. Критериями исключения стали: стенозы сонных артерий более 50 %, наличие тяжелых соматических и онкологических заболеваний, деменция, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

По результатам неврологического обследования до операции были сформированы две группы, включающие 50 больных с наличием и 51 – с отсутствием синдрома УКР. Когнитивный статус оценивался с помощью шкалы Mini-mental state examination (MMSE). Заключение о наличии синдрома УКР делалось на основании жалоб пациентов и результатов нейропсихологического обследования. Степень выраженности полиорганной недостаточности определялась по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Исходные клиничко-анамнестические, интраоперационные и послеоперационные характеристики пациентов представлены в **таблицах 1 и 2**.

| Показатель<br>Indicator                                                                                                                                                             | Пациенты без УКР,<br>Patients without<br>moderate cognitive<br>disorder,<br>n = 51 | Пациенты с УКР,<br>Patients with<br>moderate cognitive<br>disorder<br>n = 50 | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Возраст, годы<br>Age, years                                                                                                                                                         | 56,5±5,5                                                                           | 56,7±6,2                                                                     | >0,05 |
| Среднее образование/ middle-grade образование/ high-grade education<br>Высшее образование/ high-grade education                                                                     | 64,0<br>36,0                                                                       | 88,0<br>12,0                                                                 | 0,01  |
| Артериальная гипертензия, годы<br>Hypertension, years                                                                                                                               | 5,0 ±2                                                                             | 5,6 ±2,5                                                                     | >0,05 |
| Хроническая сердечная недостаточность<br>Chronic heart failure<br>I функционального класса (I FC NYHA)<br>II функционального класса (II FC)<br>III функционального класса (III FC ) | <br>11,0<br>64,0<br>25,0                                                           | <br>6,0<br>77,0<br>17,0                                                      | >0,05 |
| Стенозы сонных артерий<br>Carotid artery stenosis                                                                                                                                   | 36,0                                                                               | 35,0                                                                         | >0,05 |
| Фракция выброса левого желудочка, %<br>Left ventricular ejection fraction, %                                                                                                        | 57,8 ±9,8                                                                          | 55,8±11,0                                                                    | >0,05 |
| Сахарный диабет II типа<br>Type II diabetes mellitus                                                                                                                                | 18,0                                                                               | 12,0                                                                         | >0,05 |
| Шкала SYNTAX, баллы<br>SYNTAX scale, points                                                                                                                                         | 23,8 ±9,8                                                                          | 25,8 ±11,8                                                                   | >0,05 |

**Таблица 1.**  
Дооперационные  
клиничко-демогра-  
фические характе-  
ристики

**Table 1.**  
Preoperative clinical  
and demographic  
characteristics

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3: данные представ-  
лены в виде абсолютного числа n (%) или в виде средних  
значений ± стандартное отклонение (M±σ).

Note: Here and in Tables 2, 3: The data are presented as  
an absolute number n (%) or as a form of average values  
standard deviation (M σ).

| Характеристика<br>Parameters                                                                                                                                                    | Без синдрома УКР,<br>Patients without<br>moderate cognitive<br>disorder syndrome<br>n = 51 | С синдромом УКР,<br>Patients with moderate<br>cognitive disorder<br>syndrome<br>n = 50 | p              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Длительность искусственного кровообращения,<br>мин<br>Duration of artificial blood circulation, min<br>Длительность пережатия аорты, мин<br>Duration of aortic compression, min | 96,5±24,3<br>50,3±21,85                                                                    | 93,1±28,4<br>54,7±20,5                                                                 | >0,05<br>>0,05 |
| Количество шунтов<br>Number of coronary artery bypass graft                                                                                                                     | 2,8±0,2                                                                                    | 2,9±0,1                                                                                | >0,05          |
| Шкала SOFA, баллы<br>SOFA scale, points                                                                                                                                         | 3,6±2,3                                                                                    | 3,5±2,1                                                                                | >0,05          |

**Таблица 2.**  
Интра- и послеопе-  
рационные характе-  
ристики пациентов

**Table 2.**  
Intra- and  
postoperative  
parameters of  
patients

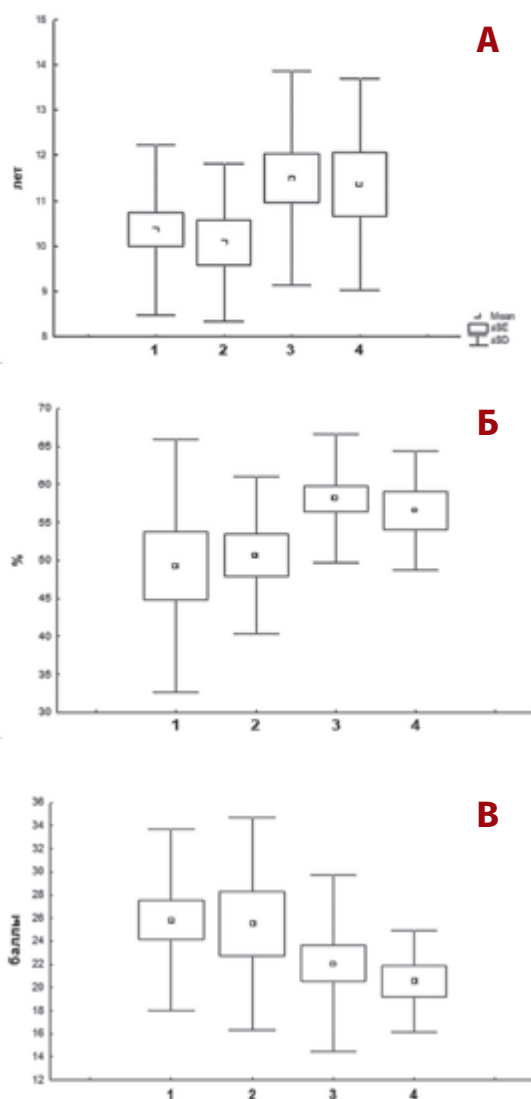
Нейропсихологическое тестирование проводилось на психофизиологическом комплексе «Status PF» за 3–5 дней до операции, на 7–10-е сутки и через 1 год после КШ. Функция внимания оценивалась при помощи теста корректурной пробы Бурдона. Исследование памяти включало оценку объема кратковременной памяти (тесты запоминания 10 чисел, 10 слов и 10 слогов) в зрительной модальности. Зрительно-моторные реакции пациента (скорость реакции, количество ошибок и пропущенных сигналов) оценивались в режиме «обратная связь». Изменения нейропсихологических показателей до и после операции у каждого пациента рассчитывались индивидуально. Ранняя (10-е сутки) и отдалённая ПОКД (через 1 год) после КШ диагностировались при 20 % снижении показателей в 20 % тестов.

**Рисунок 1.**

Различия клинических и демографических показателей пациентов в зависимости от наличия УКР и ранней ПОКД  
А – Образование  
Б – Фракция выброса левого желудочка до операции, %  
В – Тяжесть поражения коронарного русла в баллах по шкале SYNTAX  
1 – пациенты с синдромом УКР и с ранней ПОКД  
2 – пациенты с синдромом УКР, но без ранней ПОКД  
3 – пациенты без синдрома УКР и с ранней ПОКД  
4 – пациенты без синдрома УКР и без ранней ПОКД

**Figure 1.**

Differences of clinical and demographic parameters in patients depending on the presence of preoperative MCI and early POCD  
A – Education  
Б – Left ventricle fraction of the heart before surgery  
B – Coronary tract severity in SYNTAX scores  
1 – Patients with moderate cognitive disorder syndrome and with early POCD  
2 – Patients with moderate cognitive disorder syndrome, but without early POCD  
3 – Patients without moderate cognitive disorder syndrome and with early POCD  
4 – Patients without moderate cognitive disorder syndrome and without early POCD



Для статистического анализа использовалась программа «Statistica 6.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, частота случаев ПОКД анализировалась с использованием таблиц 2x2 с расчетом отношения шансов (ОШ) и вычислением 95% доверительного интервала (ДИ).

## Результаты

Обнаружено, что у лиц с синдромом УКР ранняя ПОКД выявлялась в 72 %, а без УКР – в 79 % случаев (ОШ = 0,68, 95 % ДИ 0,2–2,2,  $p = 0,5$ ). Далее каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов ранней ПОКД, то есть дальнейший анализ проводился в четырех подгруппах: пациенты, имеющие дооперационное УКР и раннюю ПОКД; лица с дооперационными УКР без ранней ПОКД; больные без исходного УКР с ранней ПОКД и лица без предоперационного УКР и без ранней ПОКД.

Однофакторный анализ ANOVA, выполненный с включением дооперационных клинико-анамнестических показателей, позволил установить статистическую значимость факторов, способствующих развитию УКР у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): уровень образования, ( $p = 0,04$ ); степень поражения коронарного русла на основании шкалы SYNTAX ( $p = 0,05$ ) и сердечная недостаточность, оцененная показателем фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ( $p = 0,0004$ ). При анализе межгрупповых различий этих показателей методом плановых сравнений установлено, что пациенты, имеющие дооперационное УКР, как при наличии ранней ПОКД, так и при ее отсутствии, имели более низкий уровень образования ( $p = 0,03$ ), низкую ФВ ЛЖ ( $p = 0,02$ ) и тяжелое поражение коронарных артерий по сравнению с лицами без УКР ( $p = 0,01$ ), (рисунок 1 А-В).

Факторами, значимыми для развития ранней ПОКД, являлись продолжительность ИК ( $p = 0,035$ ) и степень проявления полиорганной недостаточности в баллах по шкале SOFA ( $p = 0,04$ ). Пациенты как с наличием исходного УКР, так и без него, но с ранней ПОКД имели большее время ИК ( $p = 0,05$ ) и высокие баллы по шкале SOFA ( $p = 0,02$ ), (рисунок 2 А, Б).

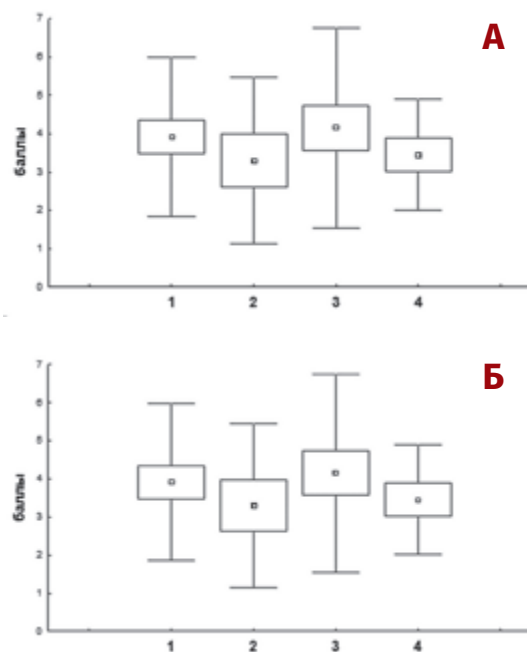
Таким образом, у пациентов с ИБС наличие УКР в предоперационном периоде не является ведущей причиной развития ранней ПОКД

после КШ. Факторами, определяющими наличие исходного УКР, являются уровень образования, сократительная способность миокарда и тяжесть поражения коронарных артерий, в то время как факторы интра- и послеоперационного периодов значимы для развития ранней ПОКД. Далее нами оценивалась частота встречаемости отдалённой ПОКД в зависимости от наличия предоперационного УКР и ранней ПОКД. Результаты представлены в **таблице 3**.

У пациентов, имеющих сочетание УКР и ранней ПОКД, шансы развития стойкой ПОКД оказались в 5 раз выше, по сравнению с пациентами с наличием перед операцией УКР, но без ранней ПОКД. Таким образом, наличие сочетания предоперационного УКР и ранней ПОКД может быть отягощающим фактором в развитии ПОКД через 1 год после КШ, в то время как факт выявления только ПОКД в раннем послеоперационном периоде в меньшей степени влияет на риск развития стойкой ПОКД, определяемой через 1 год после операции.

## Обсуждение

Результаты, представленные в нашем исследовании, показали, что шансы развития ранней ПОКД одинаковы как у лиц, имевших в дооперационном периоде УКР, так и у больных с их отсутствием. Тем не менее у пациентов с УКР и развитием ранней ПОКД в большем числе случаев выявлялась стойкая ПОКД, что согласуется с результатами других исследований. Так, в работах ряда авторов обнаружено, что пациенты с УКР имели большую частоту ранней ПОКД, частота развития стойкой ПОКД оказалась выше у пациентов, имевших раннюю



**Рисунок 2.** Различия интра- и послеоперационных показателей пациентов в зависимости от наличия УКР и ранней ПОКД

А – Выраженность полиорганной недостаточности по шкале SOFA  
Б – Длительность искусственного кровообращения

1 – пациенты с синдромом УКР и с ранней ПОКД  
2 – пациенты с синдромом УКР, но без ранней ПОКД  
3 – пациенты без синдрома УКР и с ранней ПОКД  
4 – пациенты без синдрома УКР и без ранней ПОКД

**Figure 2.** Differences in the intra- and postoperative parameters of patients, depending on the presence of MCI and early POC  
A – Severity of multiple organ deficiency with SOFA rating  
B – Duration of the bypass  
1 – Patients with moderate cognitive disorder syndrome and with early POC  
2 – Patients with moderate cognitive disorder syndrome, but without early POC  
3 – Patients without moderate cognitive disorder syndrome and with early POC  
4 – Patients without moderate cognitive disorder syndrome and without early POC

ПОКД, пациенты с исходным УКР в послеоперационном периоде демонстрировали ухудшение функции внимания [9–12].

При анализе факторов, способствующих развитию ранней ПОКД, мы обнаружили, что наибольшее значение имеют факторы, связанные с оперативным вмешательством и его осложнениями. Это согласуется с данными литературы, которые свидетельствуют о важной роли ИК и полиорганной недостаточности в развитии неврологических осложнений после кардиохирургических операций [1, 2]. В ряде исследований показано влияние таких факторов, как длительность анестезии, эмболическая нагрузка, температурный режим, а также факторов послеоперационного периода (болевой синдром,

| Синдром УКР/<br>Moderate cognitive<br>disorder syndrome                                          | n, (%)      | Развитие отдалённой<br>ПОКД /Long-term POC   | n, (%)      | ОШ,<br>ДИ 95%,<br>OR, CI 95%<br>p |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| Ранняя ПОКД/ Early POC                                                                           |             |                                              |             |                                   |
| Синдром УКР с ранней ПОКД<br>Moderate cognitive disorder syndrome with<br>early POC              | 36,0 (71,0) | Отдалённая ПОКД/<br>Long-term POC            | 29,0 (81,0) | ОШ=5,1<br>(1,19-7,43),<br>p=0,028 |
| Синдром УКР без ранней ПОКД<br>Moderate cognitive disorder syndrome without early<br>POC         | 4,0 (29,0)  | Без отдалённой ПОКД<br>Without long-term POC | 7,0 (19,0)  |                                   |
| Без синдрома УКР с ранней ПОКД<br>Without moderate cognitive disorder syndrome<br>with early POC | 19,0 (39,0) | Отдалённая ПОКД Long-term POC                | 8,0 (54,0)  | ОШ=2,17<br>(0,44-10,4),<br>p=0,3  |
|                                                                                                  |             | Без отдалённой ПОКД<br>Without long-term POC | 6,0 (46,0)  |                                   |
|                                                                                                  |             | Отдалённая ПОКД Long-term POC                | 12,0 (63,0) |                                   |
|                                                                                                  |             | Без отдалённой ПОКД<br>Without long-term POC | 7,0 (37,0)  |                                   |

**Таблица 3.** Оценка шансов развития отдалённой ПОКД в зависимости от наличия у пациентов перед операцией синдрома умеренных когнитивных расстройств

**Table 3.** Assessment of the chances of developing persistent PCA depending on the presence of moderate cognitive disorder in patients prior to surgery

нарушения сна) [6, 7, 13, 14], но в нашей работе их влияние было незначимо.

В то же время в нашем исследовании обнаружено, что такие факторы, как низкая фракция выброса, низкий уровень образования и тяжелое поражение коронарных артерий, связаны с развитием у пациентов УКР ещё до операции. Ранее установлено, что сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения, в частности сердечная недостаточность, могут быть независимым фактором развития когнитивных нарушений [15]. В настоящее время активно обсуждается концепция «когнитивного резерва», согласно которой лица с более высоким уровнем образования могут выдержать большую степень патологических изменений нейронов, прежде чем проявятся признаки клинически значимых когнитивных нарушений [16]. Доказано, что в развитии стойкой ПОКД может иметь значение не только факт наличия УКР до операции, но и такие факторы, как снижение приверженности к терапии, прогрессирование атеросклеротического процесса, снижение физической и умственной активности пациентов [7, 14].

Таким образом, можно считать, что ранняя ПОКД – это состояние, которое зависит не только от исходного когнитивного статуса пациентов, в том числе наличия УКР, но и от интра- и послеоперационных факторов, причем значимость последних превалирует. Своевременная диагностика и профилактика ранней ПОКД

крайне важны, показано, что ранняя ПОКД является независимым предиктором стойкой ПОКД [12]. Послеоперационное снижение когнитивных функций и задержка их восстановления представляют собой серьезную проблему для пациентов, которым предстоит операция. ПОКД может сохраняться в течение месяцев или лет и оказывать пагубное влияние на качество жизни, риск развития деменции и даже на долгосрочную выживаемость. Ранее было продемонстрировано благотворное воздействие физических тренировок на сердечно-сосудистую систему. Можно предположить, что физическая и когнитивная реабилитация в послеоперационном периоде КШ может способствовать снижению выраженности когнитивного дефицита [17].

## Заключение

Хроническая сердечная недостаточность с низкими показателями фракции выброса левого желудочка, тяжелое поражение коронарных артерий и низкий уровень образования способствуют развитию УКР у пациентов с ишемической болезнью сердца. Предоперационное УКР не является основной причиной ПОКД, однако его наличие и развитие у этих пациентов ранней ПОКД способствуют её сохранению через год после операции. В дальнейшем это может увеличивать продолжительность реабилитационного этапа и замедлять процесс возврата пациентов к трудовой деятельности.

## Литература :

1. Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г., Цыган В.Н., Пелешок А.С., Андреев Р.В., Курасов Е.С., Литвиненко И.В. Послеоперационная мозговая дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):34-39. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174134-39>
2. Боголепова А.Н. Послеоперационная когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(8):7-11. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220817>
3. Тарасова И.В., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. Особенности ЭЭГ-активности пациентов с ишемической болезнью сердца и умеренным когнитивным расстройством. *Неврологический журнал*. 2013;18(3):28-31.
4. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Ануфриев А.И., Лазукина И.А., Саргсян М.Т., Солдатов Е.О., Грачев К.И., Кутихин А.Г., Лидер Р.Ю. Прогрессирование прецеребрального атеросклероза и предикторы ишемических осложнений у пациентов кардиохирургического профиля. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2020;(7):31-38. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202007131>
5. Портнов Ю.М., Семенов С.Е., Хромова А.Н., Жучкова Е.А., Хромов А.А., Коков А.Н., Сырова И.Д., Трубникова О.А. Проявления реперфузионного синдрома после коронарного шунтирования по данным КТ перфузии головного мозга. *Клиническая физиология кровообращения*. 2012;4:39-42.
6. Greaves D., Psaltis P.J., Davis D.H.J., Ross T.J., Ghezzi E.S., Lampit A., Smith A.E., Keage H.A.D. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(22):e017275. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017275>
7. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2015;(2015):370612. <https://doi.org/10.1155/2015/370612>
8. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Сырова И.Д., Мамонтова А.С., Малева О.В., Барбараш О.Л. Личностная тревожность как фактор риска когнитивных расстройств у пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4):25-29.
9. Kong H., Xu L.M., Wang D.X. Perioperative neurocognitive disorders: A narrative review focusing on diagnosis, prevention, and treatment. *CNS Neurosci. Ther.* 2022;28(8):1147-1167. <https://doi.org/10.1111/cns.13873>
10. Berger M., Nadler J.W., Browndyke J., Terrando N., Ponnusamy V., Cohen H.J., Whitson H.E., Mathew J.P. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol. Clin.* 2015;33(3):517-550. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.05.008>
11. Needham M.J., Webb C.E., Bryden D.C. Postoperative cognitive

- dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br. J. Anaesth.* 2017;119(suppl\_1):i115-i125. <https://doi.org/10.1093/bja/ae354>
12. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Syrova I.D., Barbarash O.L. Long-Term Neurophysiological Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2021;36(5):629-638. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0390>
  13. Fink H.A., Hemmy L.S., MacDonald R., Carlyle M.H., Olson C.M., Dysken M.W., McCarten J.R., Kane R.L., Garcia S.A., Rutks I.R., Ouellette J., Wilt T.J. Intermediate- and Long-Term Cognitive Outcomes After Cardiovascular Procedures in Older Adults: A Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* 2015;163(2):107-117. <https://doi.org/10.7326/M14-2793>
  14. Зозуля М.В., Ленкин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы). *Анестезиология и реаниматология.* 2019;3:25-33. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903125>
  15. Leto L., Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. *J. Geriatr. Cardiol.* 2014;11(4):316-328. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.007>
  16. Feinkohl I., Winterer G., Spies C.D., Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017;114(7):110-117. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0110>
  17. Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Сырова И.Д., Соснина А.С., Трубникова О.А. Изменения плотности источников тета-активности у кардиохирургических пациентов после мультизадачного когнитивного тренинга. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4S):44-52. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-4S-44-52>

## References:

1. Tsygan NV, Odinak MM, Khubulava GG, Tsygan VN, Peleshok AS, Andreev RV, Kurasov ES, Litvinenko IV. Postoperative cerebral dysfunction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(4):34-39. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174134-39>
2. Bogolepova AN. Postoperative cognitive dysfunction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(8):7-11. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220817>
3. Tarasova IV, Syrova ID, Barbarash OL. Eeg activity of patients with coronary artery disease and mild cognitive impairment. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2013;18(3):28-31. (In Russian). [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_19418269\\_78296182.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_19418269_78296182.pdf)
4. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Anufriyev AI, Lazukina IA, Sargsyan MT, Soldatov EO, Grachev KI, Kutikhin AG, Lider RYu. Progression of precerebral atherosclerosis and predictors of ischemic complications in cardiac patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;(7):31-38. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/hirurgia202007131>
5. Portnov YuM, Semenov SE, Khromova AN, Zhuchkova EA, Khromov AA, Kokov AN, Syrova ID, Trubnikova OA. Manifestations of reperfusion syndrome after coronary artery bypass grafting according to the data of ct-cerebral perfusion. *Clinical Physiology of Circulation.* 2012;4:39-42. (In Russian).
6. Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, Smith AE, Keage HAD. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e017275. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017275>
7. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2015;(2015):370612. <https://doi.org/10.1155/2015/370612>
8. Trubnikova OA, Tarasova IV, Syrova ID, Mamontova AS, Maleva OV, Barbarash OL. Trait anxiety as a risk factor of cognitive dysfunction in patients after myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;(4):25-29. (In Russian).
9. Kong H, Xu LM, Wang DX. Perioperative neurocognitive disorders: A narrative review focusing on diagnosis, prevention, and treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(8):1147-1167. <https://doi.org/10.1111/cns.13873>
10. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, Terrando N, Ponnusamy V, Cohen HJ, Whitson HE, Mathew JP. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin.* 2015;33(3):517-550. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.05.008>
11. Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth.* 2017;119(suppl\_1):i115-i125. <https://doi.org/10.1093/bja/ae354>
12. Tarasova IV, Trubnikova OA, Syrova ID, Barbarash OL. Long-Term Neurophysiological Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36(5):629-638. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0390>
13. Fink HA, Hemmy LS, MacDonald R, Carlyle MH, Olson CM, Dysken MW, McCarten JR, Kane RL, Garcia SA, Rutks IR, Ouellette J, Wilt TJ. Intermediate- and Long-Term Cognitive Outcomes After Cardiovascular Procedures in Older Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2015;163(2):107-117. <https://doi.org/10.7326/M14-2793>
14. Zozulya MV, Lenkin AI, Kurapeev IS, Lebedinskii KM. Postoperative cognitive disorders: the pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2019;3:25-33. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903125>
15. Leto L, Feola M. Cognitive impairment in heart failure patients. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(4):316-328. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.007>
16. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl. Int.* 2017;114(7):110-117. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0110>
17. Tarasova IV, Kupriyanova DS, Syrova ID, Sosnina AS, Trubnikova OA. The density of theta current sources changes in cardiac surgery patients after multi-tasking cognitive training. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4S): 44-52. (In Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-4S-44-52>

## Сведения об авторах

**Трубникова Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** разработка дизайна, интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.  
**ORCID:** 0000-0001-8260-8033

## Authors

**Prof. Olga A. Trubnikova**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** study design development, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.  
**ORCID:** 0000-0001-8260-8033;

**Prof. Irina V. Tarasova**, MD, DSc, Leading Research Fellow, Laboratory of Neurovascular Pathology, Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Тарасова Ирина Валерьевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-6391-0170

**Сырова Ирина Даниловна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-4339-8680

**Кухарева Ирина Николаевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-8908-2070

**Малева Ольга Валерьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-7980-7488

**Contribution:** manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-6391-0170

**Dr. Irina D. Syrova**, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Neurovascular Pathology, Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-4339-8680

**Dr. Irina N. Kukhareva**, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Neurovascular Pathology, Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** data collection, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-8908-2070

**Dr. Olga V. Maleva**, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Neurovascular Pathology, Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** data collection, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-7980-7488

Статья поступила: 02.10.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 02.10.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК [618.3-02:616.441-008.64]-071

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-37-44>

# ТРАНСИРЕТИН – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

ОРАЗМУРАДОВ А. А., СУЛЕЙМАНОВА Ж. Ж., КУЗЬМИНА Е. А.\* , МУКОВНИКОВА Е. В., ХАДДАД Х., АХМАТОВА А. Н.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия.

## Резюме

Неразвивающаяся беременность – одна из важнейших проблем в практической деятельности врача-акушера-гинеколога. Транстиретин является трансплацентарным транспортным белком ТЗ, Т4 и экспрессируется в клетках цито- и синцитиотрофобласта, может являться перспективным прогностическим маркером неразвивающейся беременности.

**Цель.** Оценить прогностические возможности серологического маркера – транстиретина у пациенток с неразвивающейся беременностью.

**Материалы и методы.** Выполнено проспективное когортное исследование, в которое вошли 155 женщин в возрасте 18–45 лет, из них 155 с неразвивающейся беременностью и 47 – с прогрессирующей в сроке гестации 6–12 недель. Все участницы были разделены на 3 классификационные группы согласно сроку беременности. Для обследования пациенток были использованы клинико-статистический (анкетирование обследуемых женщин, анализ медицинских карт), лабораторный (клинический анализ крови, биохимический анализ крови в том числе оценивались тиреотропный и тиреоидные гормоны), инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза). Концентрацию транстиретина у пациенток исследуемых групп определяли протеомным анализом сыворотки крови при помощи жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC-MS).

**Результаты.** Гипотиреоз диагностировался в 19,3 % всех случаев неразвивающихся беременностей. По результатам протеомного анализа была выявлена наиболее низкая концентрация транстиретина при неразвивающейся беременности в сроке 11–12 недель ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Существенно сниженный уровень транстиретина на ранних сроках беременности является возможным предиктором угрозы прерывания беременности.

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, транстиретин, гипотиреоз.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Для цитирования:

Оразмурадов А. А., Сулейманова Ж. Ж., Кузьмина Е. А., Муковникова Е. В., Хаддад Х., Ахматова А. Н. Транстиретин – перспективный прогностический маркер неразвивающейся беременности при гипотиреозе. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 37-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-37-44>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Кузьмина Екатерина Александровна, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, E-mail: [KuzyaKaterina@gmail.com](mailto:KuzyaKaterina@gmail.com)

© Оразмурадов А. А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# TRANSTHYRETIN IS A PROMISING PROGNOSTIC MARKER OF NON-DEVELOPING PREGNANCY IN HYPOTHYROIDISM

AGAMURAD A. ORAZMURADOV, JASMINA D. SULEYMANOVA, EKATERINA A. KUZMINA\*, EKATERINA V. MUKOVNIKOVA, KHALID HADDAD, ANASTASYA N. AKHMATOVA

*Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation*

## English ►

**Abstract**

Non-developing pregnancy is one of the most important problems in the practice of an obstetrician-gynecologist. Transthyretin is a transplacental transport protein of T3, T4 and is expressed in cyto- and syncytiotrophoblast cells. Transthyretin may be a promising prognostic marker for non-developing pregnancy.

**Aim.** The purpose of this study is to evaluate the prognostic capabilities of the serological marker – transthyretin in patients with missed abortion.

**Materials and Methods.** A prospective cohort study was performed, which included 155 women aged 18-45 years, 155 of them with an undeveloped pregnancy and 47 with a progressive gestation period of 6-12 weeks. All participants were divided into 3 classification groups according to the gestation period. For the examination of the patients, clinical and statistical (questioning of the examined women, analysis of medical records), laboratory (clinical blood analysis, biochemical blood analysis, includ-

ing thyroid-stimulating and thyroid-stimulating hormones), instrumental research methods (ultrasound examination of the pelvic organs) were used. The concentration of transthyretin in the patients of the studied groups was determined by proteomic analysis of blood serum using liquid chromatography and tandem mass spectrometry (LC-MS)..

**Results.** Hypothyroidism was diagnosed in 19.3 % of all cases of missed abortion. According to the results of proteomic analysis, the lowest concentration of transthyretin was revealed in missed abortion at 11–12 weeks ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** A significantly reduced level of transthyretin in early pregnancy is a possible predictor of the threat of miscarriage.

**Keywords:** missed abortion, transthyretin, hypothyroidism.

**Conflict of Interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Agamurad A. Orazmuradov, Jasmina D. Suleymanova, Ekaterina A. Kuzmina, Ekaterina V. Mukovnikova, Khalid Haddad, Anastasya N. Akhmatova. transthyretin is a promising prognostic marker of non-developing pregnancy in hypothyroidism. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 37-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-37-44>

**\*Corresponding author:**

Dr. Ekaterina A. Kuzmina, 6, Miklukho-Maklaya str. Moscow, 117198, Russian Federation, E-mail: [KuzyaKaterina@gmail.com](mailto:KuzyaKaterina@gmail.com)  
© Agamurad A. Orazmuradov, et al.

**Введение**

Неразвивающаяся беременность (НБ) является одной из важнейших проблем в практической деятельности врача-акушера-гинеколога [1]. Высокая распространенность, полиэтиологичность, отсутствие достоверных методов профилактики создают необходимость поиска новых патогенетических механизмов развития заболевания [1]. Известно, что у 23% пациентов с тиреоидной недостаточностью наблюда-

ется невынашивание беременности. У 10–15 % женщин с неразвивающейся беременностью отмечаются явные или субклинические формы гипотиреоза [1,2].

На сегодняшний день известными причинами самопроизвольного прерывания беременности являются эндокринные нарушения, анатомические пороки развития матки, а также генетические и инфекционные факторы [2]. Несмотря на это, почти в 50% до сих пор не удается

установить однозначной причины НБ [3].

В последнее время все больше внимания уделяется влиянию гормонов щитовидной железы на беременность [3–7]. Доказано, что НБ, в особенности повторная, возникает на фоне тиреопатии, а каждая четвертая пациентка имеет тот или иной вид данного заболевания, причем в 80 % случаев встречается гипотиреоз [4]. Несмотря на то, что роль первичного гипотиреоза в НБ была описана достаточно давно, в настоящее время все чаще выявляется субклиническая форма гипотиреоза, как при первой, так и при повторной беременности [5].

Трийодтиронин (Т3), и тироксин (Т4) обнаруживаются в экзоплазматической мембране и тканях эмбриона на сроке 5–6 недель беременности, в то время как выработка гормонов щитовидной железы плодом начинается в сроке 14–16 недель беременности [3]. Данное явление указывает на то, что клеточное поглощение гормонов щитовидной железы ворсинками трофобласта, вероятно, имеет решающее значение для имплантации эмбриона, плацентации и развития плода [3].

Транстиретин (ТТНУ) является трансплацентарным транспортным белком Т3, Т4 и экспрессируется в клетках цито- и синцитиотрофобласта [6]. Согласно некоторым исследованиям, экспрессия рецептора гормонов щитовидной железы, а также уровень мРНК ТТНУ в ворсинках трофобласта снижается при невынашивании беременности [3,6,7].

Таким образом, ТТНУ может являться перспективным прогностическим маркером НБ.

## Цель исследования

Оценить прогностические возможности серологического маркера – ТТНУ у пациенток с неразвивающейся беременностью на ранних сроках гестации.

## Материалы и методы

Было проведено проспективное когортное исследование, включающее 155 женщин с диагнозом НБ в возрасте 18–45 лет. Все женщины были разделены на 3 классификационные группы согласно сроку беременности: I группа – 52 пациентки с НБ (6–8 недель); II группа – 52 пациентки с НБ (9–10 недель) и III группа – 51 пациентка с НБ (10–12 недель), группу контроля составили 47 женщин с прогрессирующей беременностью со сроком гестации до 12 недель (группа контроля), беременность которых за-

кончилась нормальными родами. У всех участниц исследования были измерены средние сывороточные концентрации ТТНУ. С использованием методов статистического анализа была оценена корреляция между концентрацией ТТНУ и частотой встречаемости НБ.

Исследование проводилось в период с апреля 2020 года по август 2022 года на базе гинекологического отделения ГКБ им. В.М. Буянова, отделения женской консультации №7 при ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана, была обследована группа из 155 женщин с диагнозом НБ, установленным с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) в возрасте 18–45 лет.

Для обследования пациенток были использованы клинико-статистический (анкетирование обследуемых женщин, анализ медицинских карт), лабораторный (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе оценивались тиреотропный и тиреидные гормоны), инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза).

Протеомный анализ сыворотки крови исследуемых проводился при помощи жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии (LC-MS).

Диагноз «гипотиреоз» устанавливался врачом эндокринологом в 6–12 недель беременности в соответствии с критериями диагностики, утвержденными Минздравом РФ (Клинические рекомендации «Гипотиреоз», 2021). Лечение беременных с гипотиреозом заключалось в заместительной терапии левотироксином натрия. Дополнительный прием йода в качестве прегравидарной подготовки принимали 23 пациентки с неразвивающейся беременностью и 6 женщин из группы контроля. Всем исследуемым после постановки на учет по беременности была назначена профилактическая доза йода 200 мкг/сут, а также даны рекомендации по употреблению йодированной соли.

Критерии включения: женщины с неразвивающейся беременностью со сроком гестации 6–12 недель, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.

Критерии исключения: пациентки с аутоиммунными, инфекционными заболеваниями, установленными хромосомными аномалиями эмбриона.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki, 1964,

**Таблица 1.**  
Частота встречаемости гипотиреоза в исследуемых группах

**Table 1.**  
Incidence of hypothyroidism in the study groups

| Группа/ Group                                                       | Гипотиреоз/ Hypothyroidism |       |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------|
|                                                                     | Абс./patients              | %     |
| НБ 6–8 недель<br>Non-developing pregnancy, 6–8 weeks (n = 52)       | 11                         | 21,2  |
| НБ 9–10 недель<br>Non-developing pregnancy, 9–10 weeks (n = 52)     | 7                          | 13,5  |
| НБ 11–12 недель<br>Non-developing pregnancy, 11–12 weeks (n = 51)   | 12                         | 23,5  |
| НБ в I триместре<br>Non-developing pregnancy, I trimester (n = 155) | 30                         | 19,3* |
| Контроль<br>Control group (n = 47)                                  | 3                          | 6,4   |
| p                                                                   | 0,04                       |       |

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

\* Significance level  $p < 0,05$

ред. 2013г.) и одобрено Этическим комитетом РУДН. Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

Математическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики с использованием параметрических статистических методов, с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 (надстройка AtteStat), Statistica ver. 10 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistics, version 26,0 for Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA), Jamovi, version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715).

Для оценки качественных признаков вычисляли абсолютные величины и процентную долю в структуре всей совокупности, применяли критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). В случае, если при анализе четырехпольных таблиц число ожидаемого признака было менее 10, использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, при частотах меньше 5 применяли двусторонний точный критерий Фишера (P). Исследование статистически значимых различий в средних значениях трех групп производили с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для построения прогностической модели вероятности НБ применяли корреляци-

онный и регрессионный методы с последующим ROC-анализом. При оценке ROC-кривой учитывали площадь под кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Ac) диагностического теста. Для каждого метода статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

В каждой группе пациенток была изучена частота встречаемости гипотиреоза (таблица 1).

При сравнении частоты АГ во встречаемости гипотиреоза в зависимости от наличия/отсутствия НБ были получены статистически значимые различия ( $p = 0,04$ ). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой гипотиреоза среди пациенток с НБ (19,3 %), по сравнению с женщинами с прогрессирующей беременностью (6,4 %).

С целью определения концентрации ТТНУ у пациенток исследуемых групп был проведен протеомный анализ сыворотки крови. Были выявлены статистически значимые различия средних концентраций ТТНУ между группами пациенток с НБ относительно женщин с прогрессирующей беременностью (таблица 2).

**Таблица 2.**  
Средние значения концентраций ТТНУ в плазме крови, нг/мл (NSAF)

**Table 2.**  
Average values of TTHY concentrations in blood plasma, ng/ml (NSAF)

| Группа/ Group                                                     | M±SD         | 95% ДИ/95%CI |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| НБ 6–8 недель<br>Non-developing pregnancy, 6–8 weeks (n = 52)     | 0,074±0,087* | 0,49-0,098   |
| НБ 9–10 недель<br>Non-developing pregnancy, 9–10 weeks (n = 52)   | 0,055±0,053* | 0,040-0,069  |
| НБ 11–12 недель<br>Non-developing pregnancy, 11–12 weeks (n = 51) | 0,045±0,031* | 0,036-0,054  |
| Контроль<br>Control group (n = 47)                                | 0,142±0,046  | 0,129-0,156  |

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

\* Significance level  $p < 0,05$

При сравнении концентраций ТТНУ в сыворотке крови в зависимости от наличия/отсутствия НБ были получены следующие данные: наиболее низкая концентрация маркера ТТНУ зафиксирована при НБ в сроке 11–12 недель ( $0,045 \pm 0,031$ ); в группе пациенток с прогрессирующей беременностью средняя концентрация ТТНУ в сыворотке крови составила  $0,142 \pm 0,046$  ( $p < 0,001$ ). Кроме того, уровень ТТНУ

в сыворотке крови прогрессивно снижался по мере увеличения срока гестации в группах пациенток с НБ.

С целью подтверждения прогностической ценности ТТНУ в генезе неразвивающейся беременности проводился дисперсионный анализ (ANOVA), где определялись значения общей, факторной дисперсии и F-статистики для данного биомаркера (таблица 3).

| Изменчивость/<br>Variability | Сумма квадратов<br>отклонений<br>(Sum of Squares, SS) | Число степеней<br>свободы<br>(Degrees of<br>freedom, df) | Дисперсия<br>(MS) | F наблюдаемое | Значимость F |
|------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|---------------|--------------|
| Общая                        | 1,167                                                 | 201                                                      | -                 | -             |              |
| Факторная                    | 0,407                                                 | 3                                                        | 0,136             | 35,349        | 0,0001*      |

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

\* Significance level  $p < 0,05$

Согласно полученным данным, уровень значимости (F) составил 0,0001, что подтверждает связь низких концентраций ТТНУ с прогнозом НБ.

На рисунке 1 представлена кривая концентраций ТТНУ у пациенток исследуемых групп (рисунк 1). У женщин с прогрессирующей беременностью средняя концентрация ТТНУ в

сыворотке крови оказалась значительно выше, чем у пациенток трех групп НБ ( $p = 0,0001$ ).

Также нами был проведен ROC-анализ с целью оценки диагностической значимости уровня ТТНУ при прогнозировании неразвивающейся беременности (таблица 4, рисунок 2).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза НБ и концен-

Таблица 3.  
Дисперсионный анализ по ТТНУ

Table 3.  
Analysis of variance  
by TTHY

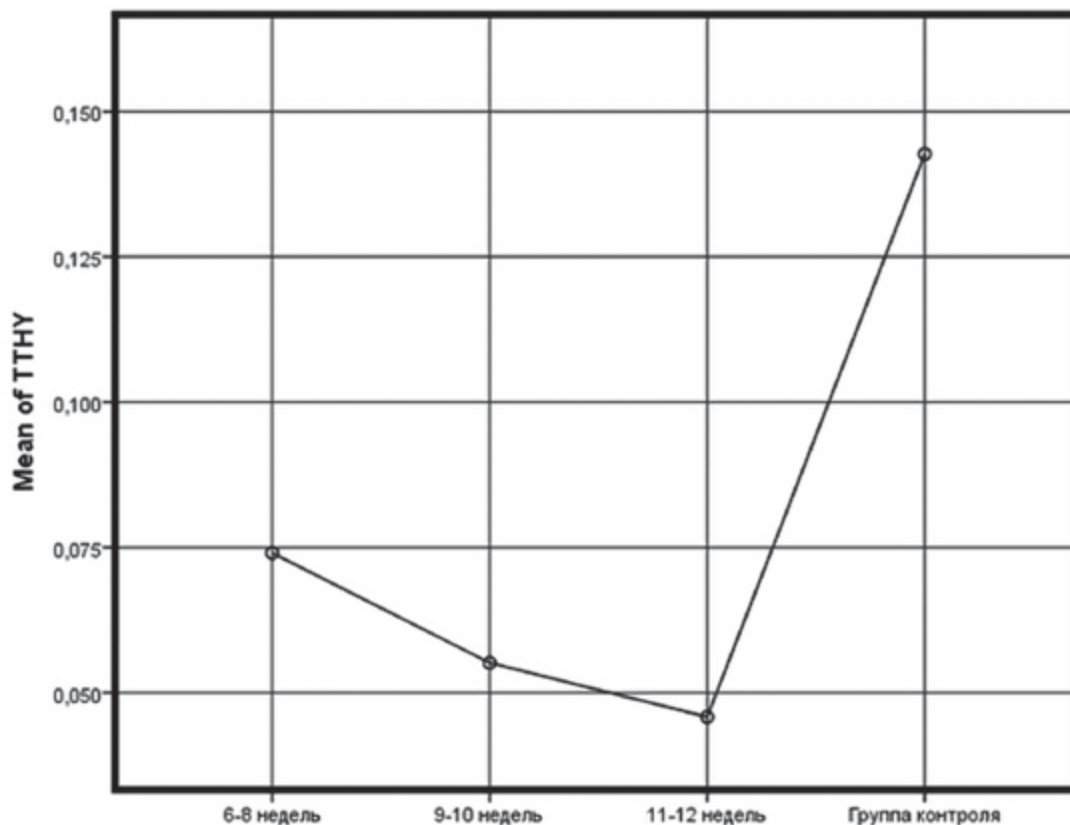


Рисунок 1.  
Средняя концентрация маркера ТТНУ в сыворотке крови. Прогрессивное снижение уровня ТТНУ при увеличении срока гестации в группах с НБ и высокие значения при прогрессирующей беременности.

Figure 1.  
Average concentration of TTHY marker in blood serum. A progressive decrease in TTHY levels with increasing gestational age in groups with NB and high values in progressive pregnancy.

**Таблица 4.**  
ROC-анализ оценки прогностической ценности модели по ТТНУ

**Table 4.**  
ROC analysis of the predictive value of the model according to TTHY

| Показатель/<br>Indicator | AUC  | Оптимальный уровень пороговой отсечки/<br>The optimal threshold cutoff level | 95% CI  | m    | Sp%  | Se%  | Ac%  |
|--------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|---------|------|------|------|------|
| ТТНУ                     | 0,88 | 72,96                                                                        | 0,8-1,0 | 0,03 | 93,6 | 93,5 | 62,4 |

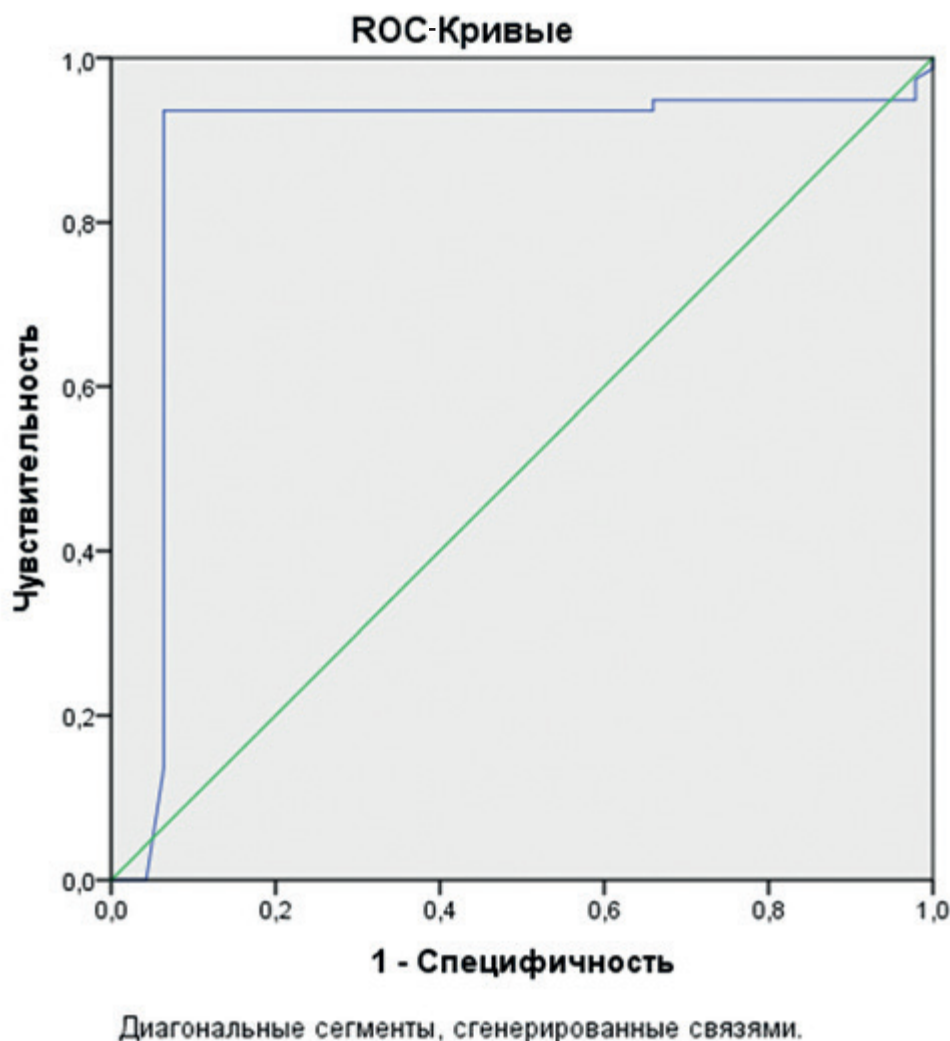
**Примечания:** AUC – площадь под ROC-кривой, 95% CI – 95-й доверительный интервал, m – стандартная ошибка, Sp% – специфичность, Se% – чувствительность, Ac% – точность

**Notes:** AUC is the area under the ROC curve, 95% CI is the 95th confidence interval, m is the standard error, Sp% is specificity, Se% is sensitivity, Ac% is accuracy

**Рисунок 2.**

ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления НБ от значения концентрации ТТНУ в сыворотке крови.

**Figure 2.**  
ROC curve characterizing the dependence of the probability of detecting NB on the TTHY concentration in the blood serum.



трации ТТНУ в сыворотке крови, составила  $0,88 \pm 0,03$  с 95 % ДИ: 0,767–0,992. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение ТТНУ в точке cut-off равно 72,96 нг/мл. При ТТНУ ниже данного значения прогнозировался высокий риск НБ. Чувствительность и специфичность метода составили 62,4 % и 93,5 % соответственно.

## Обсуждение

Адекватная функция щитовидной железы имеет важное значение для исхода беременности, а сниженный уровень тироксина в крови может привести к репродуктивным неудачам [8]. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что существует прямая связь между низкими значениями ТТНУ в сыворотке крови и частотой НБ.

Наши результаты согласуются с данными других исследований. Yu Z. et al. продемонстрировали, что содержание белка ТТНУ в ворсинках трофобласта при НБ было значительно снижено, по сравнению с контрольным материалом, полученным при искусственном прерывании беременности по желанию женщины [3]. Уровень мРНК ТТНУ в ворсинках плаценты пациенток с НБ был также снижен по сравнению с контрольной группой [3]. Авторы пришли к выводу, что транспорт гормонов щитовидной железы через плаценту при НБ был нарушен [3].

Anahory T. et al. сообщили, что ТТНУ является наиболее ценным маркером в прогнозировании исхода беременности [6]. Авторы показали, что беременные женщины с низкими значениями ТТНУ, страдали от большего числа неудачных репродуктивных исходов, в частности привычного невынашивания [6]. Более того, было показано, что экспрессия ТТНУ во время раннего эмбриогенеза играет роль в транспорте и распределении ретинола и гормонов щитовидной железы к эмбриону до формирования плаценты, а также участвует в клеточной дифференцировке [6].

Имеются и контрверсионные данные, свидетельствующие о повышенной экспрессии ТТНУ в эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности [8]. Однако стоит отметить, что Sharma S. et al. исследовали уровень ТТНУ у женщин,отягощенных метаболическим синдромом, что непосредственно могло повлиять на полученные результаты [9].

## Заключение

Наше исследование продемонстрировало наличие отрицательной корреляции между неразвивающейся беременностью и циркулирующим серологическим маркером ТТНУ в сыворотке крови. Существенно сниженный уровень ТТНУ на ранних сроках беременности является возможным предиктором угрозы прерывания беременности. Результаты исследования диктуют необходимость в дообследовании здоровых женщин и коррекции нарушений функции щитовидной железы на этапе прегравидарной подготовки с целью предупреждения неблагоприятных репродуктивных исходов.

## Литература :

1. *Неразвивающаяся беременность*. Под ред. В.Е. Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 178 с.
2. So S., Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review. *Reprod. Med. Biol.* 2020;19(3):232-242. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12325>
3. Yu Z., Feng X., Lin Z., Li X., Su S., Cheng H., Yang Y., Wei Z. Thyroid hormone transport and metabolism are disturbed in the placental villi of miscarriage. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023;21(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01142-1>
4. Олина А.А. Гипотиреоз и неразвивающаяся беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(3):49-54. <https://doi.org/10.17816/JOWD67349-54>
5. Dong A.C., Morgan J., Kane M., Stagnaro-Green A., Stephenson M.D. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2020;113(3):587-600.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>
6. Anahory T., Dechaud H., Bennes R., Marin P., Lamb N.J., Laoudj D. Identification of new proteins in follicular fluid of mature human follicles. *Electrophoresis.* 2002;23(7-8):1197-1202. [https://doi.org/10.1002/1522-2683\(200204\)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1522-2683(200204)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2-2)
7. Хаддад Х. Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... кан. мед. наук : 3.3.3. / Хаддад Халид, М., 2023. 25 с.
8. Gietka-Czernel M., Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021;131(3):266-275. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>
9. Sharma S., Yadav S., Chandiok K., Sharma R.S., Mishra V., Saraswathy K.N. Protein signatures linking history of miscarriages and metabolic syndrome: a proteomic study among North Indian women. *PeerJ.* 2019;7:e6321. <https://doi.org/10.7717/peerj.6321>

## References:

1. Radzinski E., editor. *Nerazvivajushhajasja beremennost'*. 3rd ed. Moscow : GEOTAR-Media, 2019: 178 p. (in Russian).
2. So S., Tawara F. Risk factors of subclinical hypothyroidism and the potential contribution to miscarriage: A review. *Reprod Med Biol.* 2020;19(3):232-242. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12325>
3. Yu Z., Feng X., Lin Z., Li X., Su S., Cheng H., Yang Y., Wei Z. Thyroid hormone transport and metabolism are disturbed in the placental villi of miscarriage. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01142-1>
4. Olina AA. Hypothyroidism and early fetal demise. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2018;67(3):49-54. (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD67349-54>
5. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113(3):587-600.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>
6. Anahory T, Dechaud H, Bennes R, Marin P, Lamb NJ, Laoudj D. Identification of new proteins in follicular fluid of mature human follicles. *Electrophoresis.* 2002;23(7-8):1197-1202. [https://doi.org/10.1002/1522-2683\(200204\)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2](https://doi.org/10.1002/1522-2683(200204)23:7/8<1197::AID-ELPS1197>3.0.CO;2)
7. Haddad H. Prognozirovanie i rannaja diagnostika nerazvivajushhejsja beremennosti: avtoref. dis. ... kan. med. nauk : 3.3.3. / Haddad H. Moscow, 2023. 25 p. (in Russian).
8. Gietka-Czernel M, Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(3):266-275. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>
9. Sharma S, Yadav S, Chandiok K, Sharma RS, Mishra V, Saraswathy KN. Protein signatures linking history of miscarriages and metabolic syndrome: a proteomic study among North Indian women. *PeerJ.* 2019;7:e6321. doi: 10.7717/peerj.6321.

## Сведения об авторах

**Оразмуратов Агамурад Акмамедович**, 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:** утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-0145-6934

**Сулейманова Жасмина Жигерхановна**, 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 дизайна исследования, статистическая обработка данных.

**ORCID:** 0000-0003-1232-5753

**Кузьмина Екатерина Александровна**, 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:** получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-2585-5086

**Муковникова Екатерина Васильевна**, 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:** получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-9646-0156

**Хаддад Халид**, кандидат медицинских наук, ассистент 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:** : получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-9172-7560

**Ахматова Анастасия Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент 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:** получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-8653-9389

Статья поступила: 28.06.2024 г.

Поступила после доработки: 12.10.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Prof. Agamurad A. Orazmuradov**, MD, DSc, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** approval of the final version, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-0145-6934

**Dr. Jasmina D. Suleymanova**, MD, PhD student at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** research design development, statistical data processing.

**ORCID:** 0000-0003-1232-5753

**Dr. Ekaterina A. Kuzmina**, MD, PhD student at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-2585-5086

**Dr. Ekaterina V. Mukovnikova**, MD, postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-9646-0156

**Dr. Khalid Haddad**, MD, PhD, assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-9172-7560

**Dr. Anastasya N. Akhmatova**, PhD, associate professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-8653-9389

Received: 28.06.2024

Received in revised form: 12.10.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.89-008-036.22(571.13)  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-45-56>



# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ. ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (2010–2022 ГГ.)

ШИРЛИНА Н. Г.\* , ШИРИНСКАЯ Н. В., ЖИГАЛОВ Я. А., СТАСЕНКО В. Л.

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

## Резюме

**Цель.** Оценка эпидемиологических проявлений психических расстройств на территории Омской области за 2010–2022 гг.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных формы федерального статистического наблюдения №10 «Сведения о заболеваниях психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)» по Омской области за 2010–2022 гг. Показатели заболеваемости (относительной prevalence) психическими расстройствами на 100000 населения рассчитывались по Омской области в целом и муниципальным образованиям с учетом распределения случаев заболевания среди мужчин и женщин, по возрастным группам 0–19 лет, 20–39 лет, 40–59 лет, 60 лет и старше, с использованием относительных величин.

**Результаты.** Заболеваемость населения психическими расстройствами (ПР) в Омской области составила 3213,5 на 100 тысяч населения. Среди обоих полов заболеваемость ПР на территории региона имела умеренную тенденцию к снижению (Тсн. = 1,25%;  $p < 0,001$ ). Выявлена умеренная тенденция к снижению (Тсн. = 1,55%;  $p < 0,001$ ) заболеваемости психозами и состояниями слабоумия среди мужчин. В отношении женского населения и территории проживания тенденции отсутствовали (Тсн. = 0,35%; Тсн. = 1,07 % в городе,  $p <$

0,001 и Тсн. = 0,8 % в сельских районах,  $p < 0,001$  соответственно). У лиц младшей (0–19 лет) и старших (40–59 лет, 60 лет и старше) возрастных групп в структуре заболеваемости ПР лидировали психические расстройства непсихотического характера, в то время как в возрасте 20–39 лет приоритетной была умственная отсталость.

**Заключение.** Заболеваемость психическими расстройствами в Омской области превышала среднероссийские показатели (на 21,5 %). В динамике тенденция к снижению заболеваемости населения психическими расстройствами на территории региона наблюдалась среди обоих полов, но в значительной степени была обусловлена снижением данного показателя у мужчин. В по возрастной структуре заболевших психическими расстройствами в Омской области лидировали лица в возрасте 20–39 лет. За 2010–2022 гг. выявлена умеренная тенденция к росту заболеваемости ПР в возрастных группах 60 лет и старше на всей территории региона (Тпр. = 1,6 %;  $p < 0,001$ ), а также у лиц 40–59 лет, проживающих в сельских районах.

**Ключевые слова:** психические расстройства, заболеваемость, Омская область.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Для цитирования:

Ширлина Н. Г., Ширинская Н. В., Жигалов Я. А., Стасенко В. Л. Эпидемиологическая характеристика психических расстройств у населения Омской области. Описательное исследование (2010–2022 гг.). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 45–56. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-45-56>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Ширлина Наталья Геннадьевна, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, E-mail: shirlina.n@yandex.ru  
© Ширлина Н. Г. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MENTAL DISORDERS IN THE POPULATION OF THE OMSK REGION. A DESCRIPTIVE STUDY (2010–2022)

NATALYA G. SHIRLINA\*, NATALYA V. SHIRINSKAYA, YAROSLAV A. ZHIGALOV, VLADIMIR L. STASENKO

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

## English ►

**Abstract**

**Aim.** Assessment of epidemiological manifestations of mental disorders in the Omsk region for the period 2010–2022.

**Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis of data from the federal statistical observation form No. 10 «Information on diseases with mental disorders and behavioral disorders (except for diseases related to the use of psychoactive substances)» for the Omsk region for 2010–2022 was carried out. The incidence rates (relative prevalence) of mental disorders per 100,000 population were calculated for the Omsk region as a whole and municipalities, taking into account the distribution of cases among men and women, by age groups 0–19 years, 20–39 years, 40–59 years, 60 years and older, using relative values.

**Results.** The incidence of mental disorders in the Omsk region was 3213.5 per 100 thousand people. Among both sexes, the incidence of PR in the region had a moderate downward trend ( $T_{sn} = 1.25\%$ ;  $p < 0.001$ ). There was a moderate downward trend ( $T_{sn} = 1.55\%$ ;  $p < 0.001$ ) in the incidence of psychoses and dementia among men. There were no trends in the female population and the territory of residence ( $T_{sn} = 0.35\%$ ;  $T_{sn} = 1.07\%$  in urban

areas,  $p < 0.001$  and  $T_{sn} = 0.8\%$  in rural areas,  $p < 0.001$ , respectively). In the younger (0–19 years old) and older (40–59 years old, 60 years old and older) age groups, mental disorders of a non-psychotic nature were in the lead in the structure of the incidence of PR, while mental retardation was a priority at the age of 20–39 years.

**Conclusion.** The incidence of mental disorders in the Omsk region exceeded the national average (by 21.5 %). In dynamics, the trend towards a decrease in the incidence of mental disorders in the region was observed among both sexes, but was largely due to a decrease in this indicator in men. In the age structure of patients with mental disorders in the Omsk region, people aged 20–39 years were in the lead for 2010–2022. A moderate tendency to an increase in the incidence of PD was revealed in the age groups of 60 years and older throughout the region ( $T_{pr} = 1.6\%$ ;  $p < 0.001$ ), as well as in people aged 40–59 years living in rural areas.

**Keywords.** Mental disorders, morbidity, Omsk region.

**Conflict of Interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Natalya G. Shirlina, Natalya V. Shirinskaya, Yaroslav A. Zhigalov, Vladimir L. Stasenko. Epidemiological characteristics of mental disorders in the population of the Omsk region. A descriptive study (2010–2022). *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 45–56. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-45-56>

**\*Corresponding author:**

Dr. Natalya G. Shirlina, 12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation, E-mail: [shirlina.n@yandex.ru](mailto:shirlina.n@yandex.ru)  
© Natalya G. Shirlina, et al.

**Введение**

Психическое здоровье – это «состояние благополучия, в котором человек реализует свои способности, может противостоять обычным жизненным стрессам, продуктивно работать и вносить вклад в свое сообщество. В этом позитивном смысле психическое здоровье является

основой благополучия человека и эффективно-го функционирования сообщества» [1].

В 2019 г. каждый восьмой человек на планете, т.е. в общей сложности 970 миллионов человек, страдал психическим расстройством (ПР), причем наиболее распространенными были тревожные и депрессивные расстройства [2].

В 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 число людей, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами, значительно возросло. По предварительным оценкам, только за один год распространенность тревожных и серьезных депрессивных расстройств увеличилась на 26 % и 28 % соответственно [3].

Ухудшение психического здоровья населения связано, по мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с быстрыми социальными изменениями, стрессовыми условиями на работе, гендерной дискриминацией, социальным отчуждением, нездоровым образом жизни, физическим нездоровьем, а также с нарушениями прав человека.

Психические заболевания традиционно не рассматриваются как серьезная эпидемиологическая проблема ввиду низкой смертности по их причине. Однако они оказывают значительное влияние на здоровье и трудоспособность населения [4].

По оценкам ученых, психические заболевания занимают первое место в мире по бремени болезней с точки зрения ожидаемого количества потерянных лет трудоспособной жизни (показатель YLD – Years of healthy Life lost due to Disability), превышают уровень сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронических респираторных заболеваний и рака и уже достигают уровня сердечно-сосудистых заболеваний по количеству лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (показатель DALY – Disability-Adjusted Life Year) [5].

В Российской Федерации (РФ) психические расстройства и расстройства поведения определены как социально значимое заболевание, обуславливающее приоритетность в решении проблем по охране психического здоровья. В РФ, по данным Министерства здравоохранения РФ, с психическими заболеваниями на диспансерном учете состоит около 1 % населения.

В 2020 году в России за помощью в лечении таких болезней обратились более 2,1 млн человек. По итогам 2022 года, под диспансерным наблюдением состояло 1,407 млн человек – в этом случае люди периодически наблюдаются у специалистов, а 26 тысяч человек признаны инвалидами [6].

По данным официальной статистики в РФ, самые распространенные диагнозы – это психозы и состояния слабоумия. Они диагностированы у 674 тысяч россиян. Следом идут психические расстройства, связанные с умствен-

ной отсталостью: 459 тысяч человек. Третий самый частый диагноз – шизофрения, она диагностирована у 431 тысячи человек. Еще одно распространенное нарушение – психические расстройства непсихотического характера. Такой диагноз ставят пациентам без психоза, которые осознают, что с ними происходит. Эти расстройства официально есть у 292 тысяч россиян.

Первичная заболеваемость психическими расстройствами в РФ имеет тенденцию к увеличению во всех возрастных группах, за исключением детей, где наблюдается убыль указанного показателя [7].

Общая заболеваемость психическими расстройствами варьирует в зависимости от территории. Так, в Сибирском федеральном округе (СФО) превышает средние российские показатели – показатель общей заболеваемости равен 3009, 5 на 100 тысяч населения, а в РФ – 2645, 5 на 100 тысяч населения. По первичной заболеваемости и инвалидности тенденция аналогичная: в СФО показатели выше, чем в среднем по стране. По суицидальному поведению в СФО ситуация также тревожная: суицидальные попытки – 3,14 на 100 тысяч населения (0, 71 завершенные), в РФ – 2,2 на 100 тысяч населения (0,6 завершенные). Значительно отличается от среднего по стране показатель недобровольной госпитализации. Если в РФ практически каждый четвертый гражданин госпитализируется в соответствии с законом о психиатрической помощи в недобровольном порядке (26,1 на 100 т.н.), то в СФО эта цифра почти в десять раз ниже [2].

## Цель исследования

Оценка эпидемиологических проявлений психических расстройств на территории Омской области за 2010–2022 гг.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных формы федерального статистического наблюдения №10 «Сведения о заболеваниях психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)» по Омской области за 2010–2022 гг. Основными группами психических расстройств, оцениваемыми за указанный период, стали: психозы и состояния слабоумия (F00-F05, F06 (часть), F09, F21-25, F28-29,

F84.0 - 4, F99.1, F30-F39 (часть) -по МКБ-10), в том числе шизофрения (F20), психические расстройства непсихотического характера (F06 (часть), F07, F30-F39, F40-F48, F50-F59, F60-F69, F80-F83, F84.5, F90-F98, F99.2-9) и умственная отсталость (F70-F79).

Показатели заболеваемости (относительной превалентности) психическими расстройствами на 100000 населения рассчитывались по Омской области в целом, а также в разрезе сельского и городского населения, с использованием относительных величин. Количественные данные представлены в виде средних величин (средняя арифметическая), экстенсивных и интенсивных показателей, стандартных ошибок показателя, доверительных интервалов.

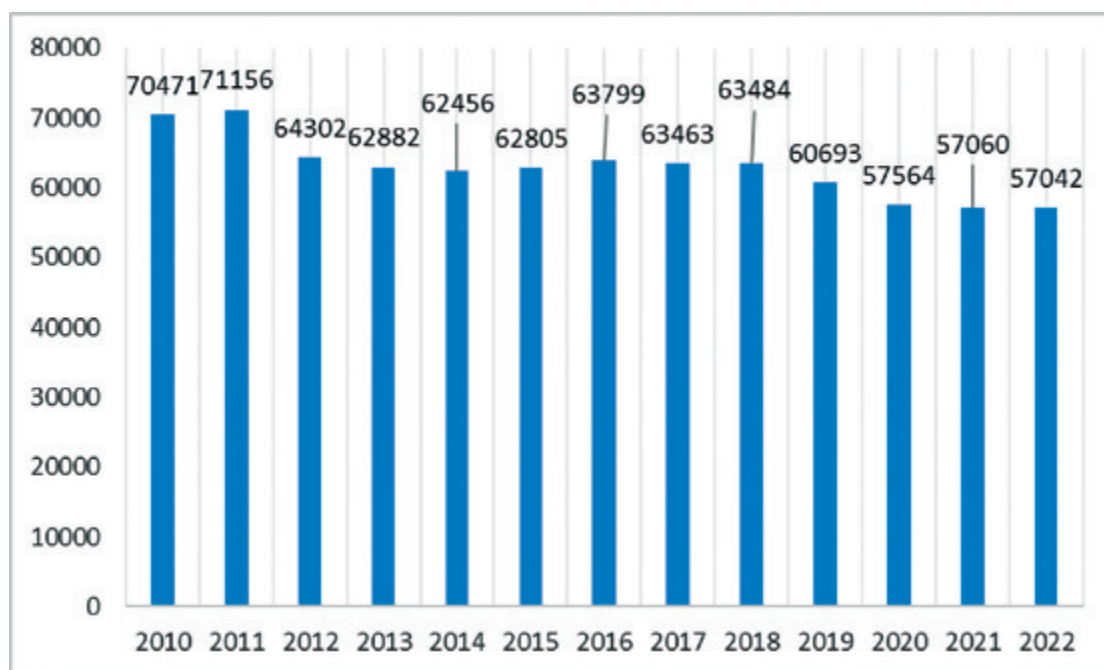
Динамические изменения оценивались с применением метода наименьших квадратов. Для проверки статистических гипотез использовались t-критерий при 5 % критическом уровне значимости нулевой гипотезы. Обработка данных проводилась с использованием возможностей Microsoft Excel и Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

На 01.01.2023 г. у профильных специалистов региона состояло на учете 57042 человека, из них проживают в городских поселениях – 39654, в сельской местности – 17388 человек. В сравнении с 2010 годом абсолютное число заболевших снизилось на 19 % в целом по области (рисунок 1).

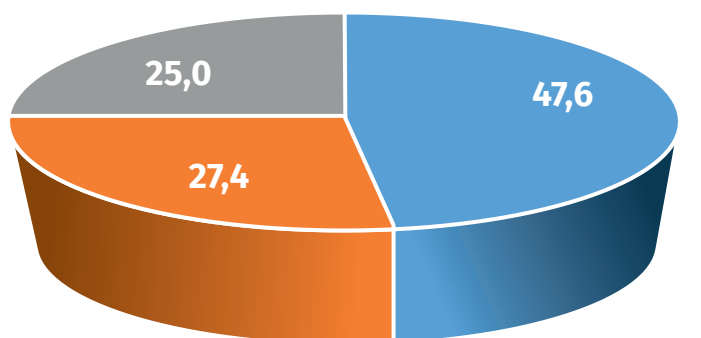
**Рисунок 1.**  
Динамика выявленных случаев психических расстройств на территории Омской области за 2010–2022 гг. (абс.)

**Figure 1.**  
Dynamics of identified cases of mental disorders in the Omsk region for the 2010–2022.



**Рисунок 2.**  
Структура выявленных случаев психических расстройств на территории Омской области в 2022 г. (в %)

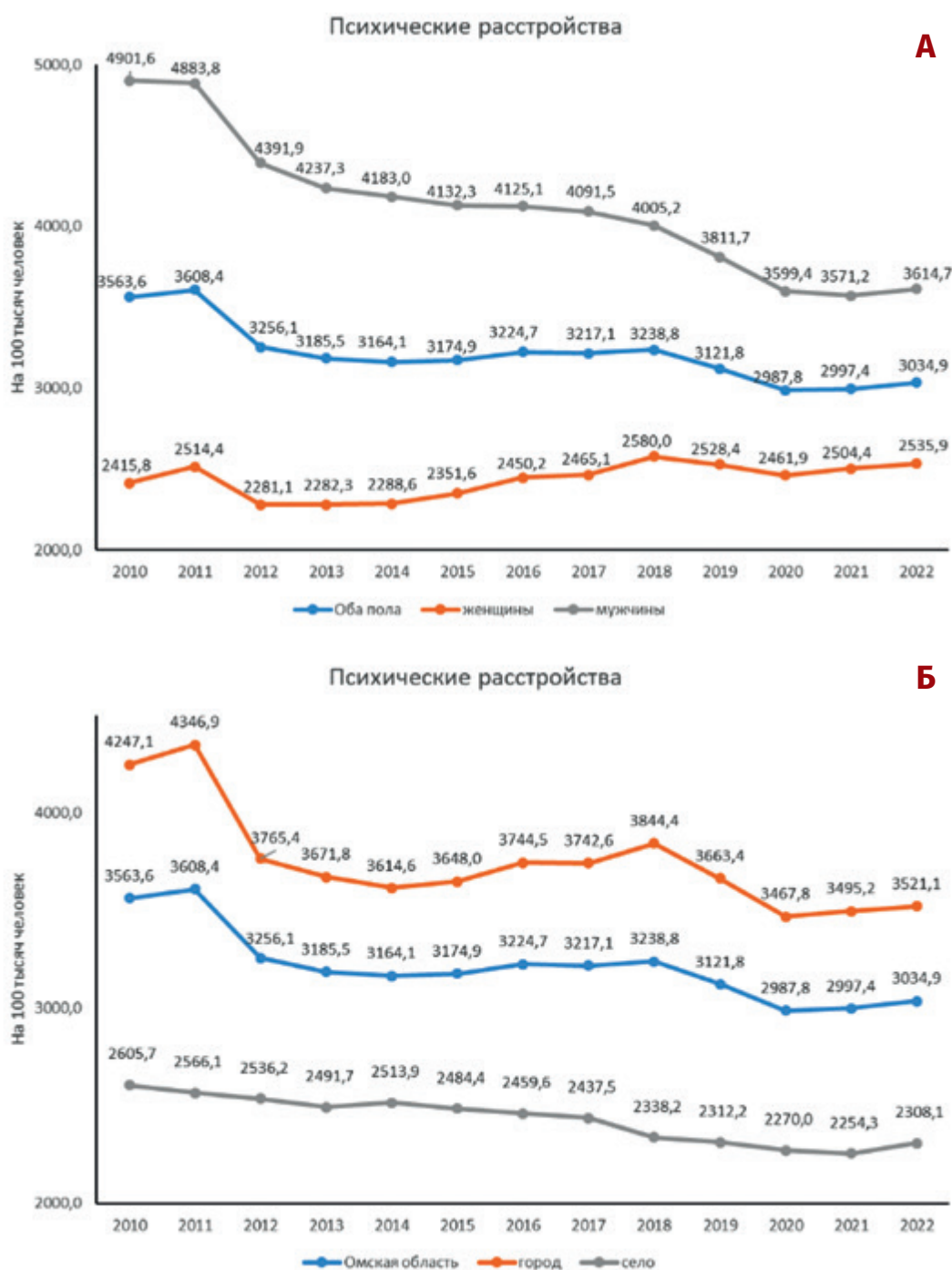
**Figure 2.**  
The structure of identified cases of mental disorders in the Omsk region in 2022 (%)



- Психические расстройства непсихотического характера
- Умственная отсталость
- Психозы и состояния слабоумия

Структура заболеваемости населения психическими расстройствами в Омской области за десять лет существенно не изменилась. Так, в 2022 г. большую долю составили больные, страдающие психическими расстройствами непсихотического характера (47,6 %), удельный вес больных, страдающих психозами и состояниями слабоумия, составил 27,4 %, а доля пациентов, страдающих умственной отсталостью (МКБ 10 - F70-F79) – 25 % (рисунок 2), что согласуется с данными по РФ [7].

Заболеваемость психическими расстройствами среди обоих полов на территории Омской области имела умеренную тенденцию к снижению (Тсн. = 1,25 %;  $p < 0,001$ ), в основном за счет снижения данного показателя у мужчин (Тсн. = 2,55 %;  $p < 0,001$ ). В городских поселениях и сельской местности заболеваемость населения ПР также снижалась с умеренным темпом за период (Тсн. = 1,35 % и Тсн. = 1,21 %,  $p < 0,001$  соответственно; рисунок 3).



**Рисунок 3.** Динамика заболеваемости психическими расстройствами на территории Омской области за 2010–2022 гг. в зависимости от пола (А) и места проживания (Б) (на 100 тысяч населения)

**Figure 3.** The dynamics of the incidence of mental disorders in the Omsk region for the 2010–2022, depending on gender (А) and place of residence (Б) (per 100 thousand population)

Заболеваемость психическими расстройствами среди обоих полов на территории Омской области имела умеренную тенденцию к снижению (Тсн. = 1,25 %;  $p < 0,001$ ), в основном за счет снижения данного показателя у мужчин

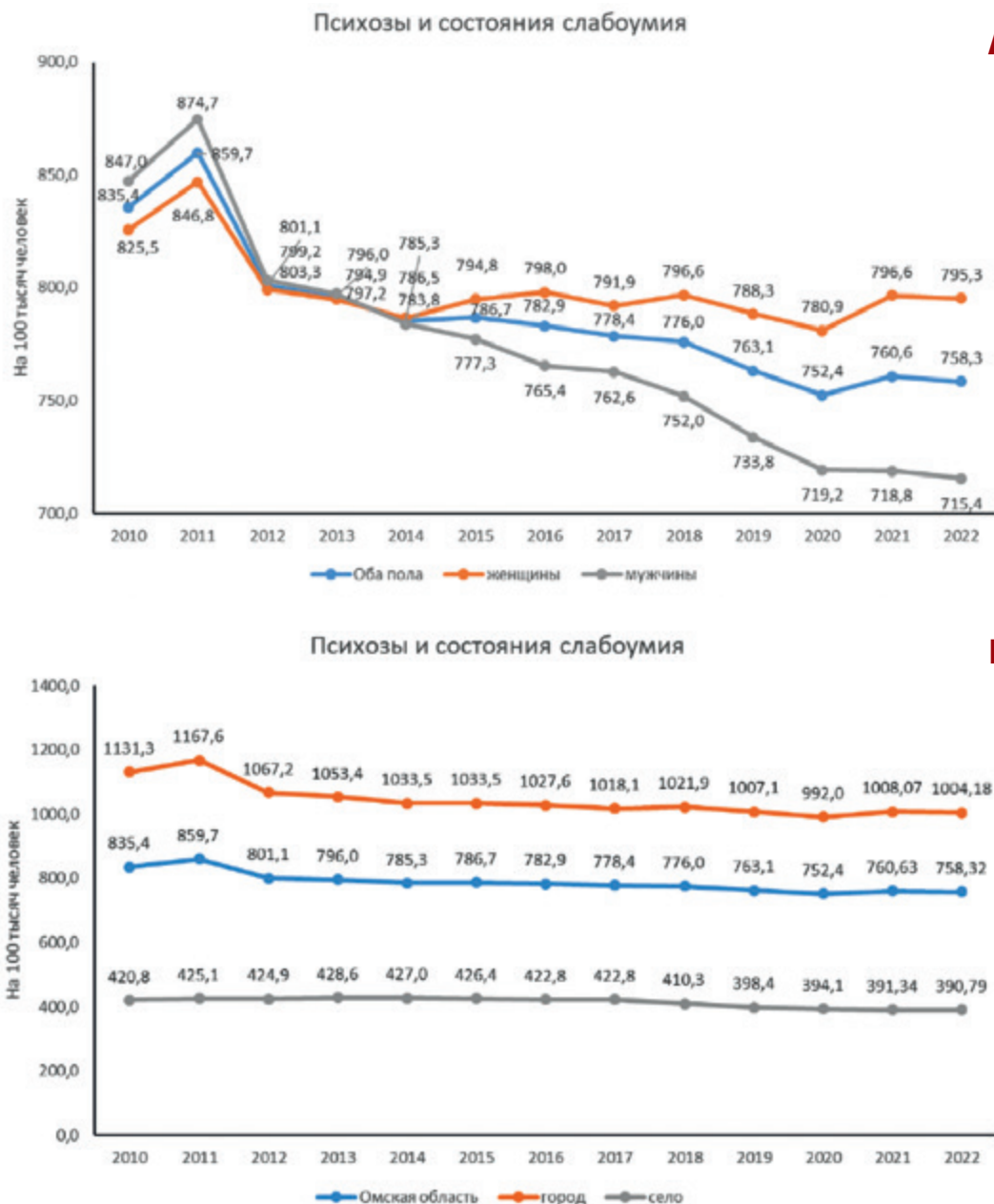
(Тсн. = 2,55 %;  $p < 0,001$ ). В городских поселениях и сельской местности заболеваемость населения ПР также снижалась с умеренным темпом за период (Тсн. = 1,35 % и Тсн. = 1,21 %,  $p < 0,001$  соответственно; **рисунок 3**)

**Рисунок 4.**

Динамика заболеваемости психозами и состояниями слабоумия на территории Омской области за 2010–2022 гг. в зависимости от пола (А) и места проживания (Б) (на 100 тысяч населения)

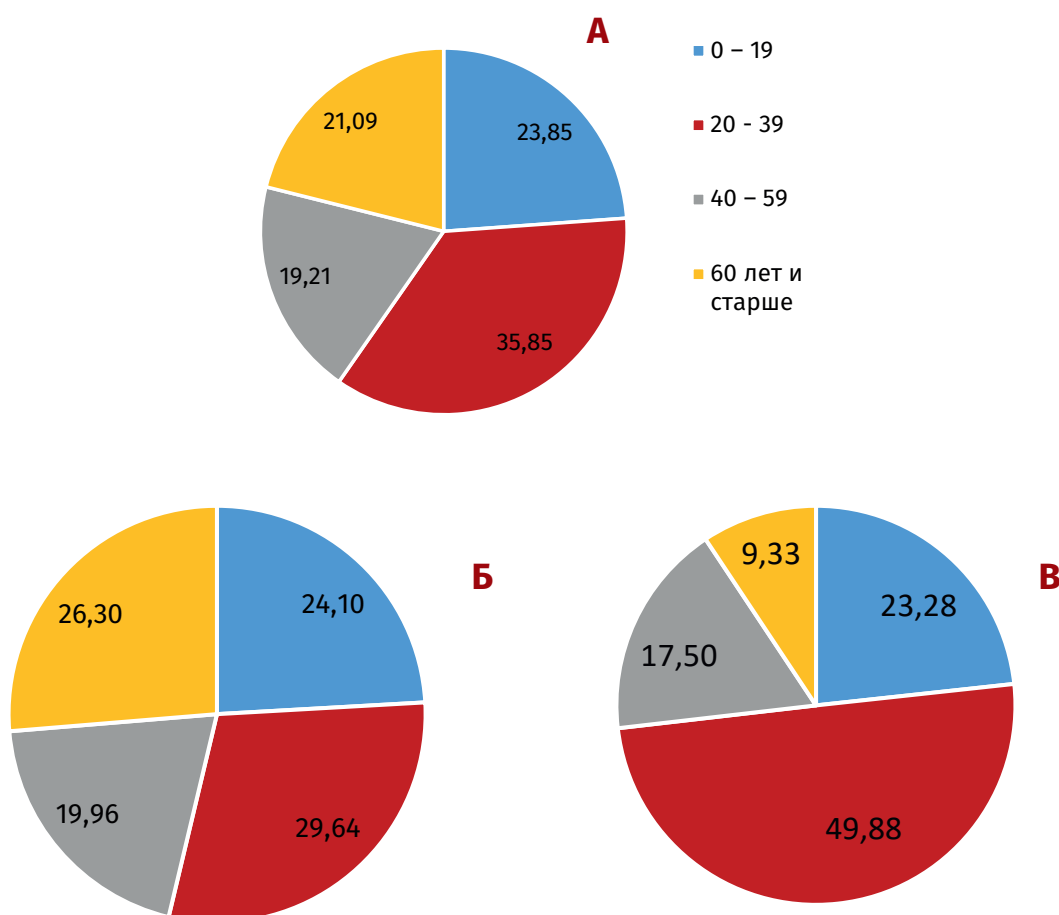
**Figure 4.**

The dynamics of the incidence of psychosis and dementia in the Omsk region for the 2010–2022, depending on gender (А) and place of residence (Б) (per 100 thousand population)



Выявлена умеренная тенденция к снижению (Тсн. = 1,55 %;  $p < 0,001$ ) заболеваемости психозами и состояниями слабоумия среди мужчин на территории Омской области. В отношении женского населения и территориальных признаков проживания тенденции отсутствовали (Тсн. = 0,35 %; Тсн. = 1,07 % в городе,  $p < 0,001$  и Тсн. = 0,8 % в сельских районах,  $p < 0,001$  соответственно; **рисунок 4**). Следует обратить внима-

ние на один из основных диагнозов, относящихся к данной группе патологий, – шизофрению, по всем контингентам пациентов с диагнозом шизофрения, распределенных по полу и месту проживания, отмечалась умеренная тенденция к снижению заболеваемости (Тсн. = 1,39 % – у женщин;  $p < 0,001$ , Тсн. = 1,89 % – у мужчин;  $p < 0,001$ ; Тсн. = 1,93 %; в городе;  $p < 0,001$  и Тсн. = 1,14 % в сельской местности;  $p < 0,001$ ).



**Рисунок 5.** Распределение заболевших психическими расстройствами по возрастным группам на территории Омской области (А), в городских (Б) и сельских (В) поселениях за 2010–2022 гг. (в %)

**Figure 5.** Distribution of patients with mental disorders by age groups in the Omsk region (A), in urban (B) and rural (C) settlements for 2010–2022 (%)

В повозрастной структуре заболевших психическими расстройствами на территории Омской области преобладали лица в возрасте 20–39 лет (35,85 %; **рисунок 5**). Наибольший вклад в заболеваемость ПР данная возрастная группа обусловила в сельских поселени-

ях (49,88 %). Выявленные различия в повозрастной структуре заболеваемости населения психическими расстройствами в городской и сельской местности не соответствовали возрастной структуре населения этих территорий (**таблица 1**).

| Территории<br>Areas                                  | Возрастные группы (лет)<br>Age groups (years old) |       |       |                                    |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|-------|------------------------------------|
|                                                      | 0–19                                              | 20–39 | 40–59 | 60 лет<br>и старше<br>60 and older |
| Омская область (всего)<br>The Omsk region (in total) | 22,45                                             | 29,83 | 28,00 | 19,72                              |
| Городское население<br>Urban population              | 20,52                                             | 32,47 | 27,35 | 19,66                              |
| Сельское население<br>Rural population               | 25,26                                             | 25,98 | 28,95 | 19,81                              |

**Таблица 1.** Возрастная структура населения, проживающего в Омской области, городской и сельской местности за 2010–2022 гг. (в %).

**Table 1.** The age structure of the population living in the Omsk region, urban and rural areas for the 2010–2022 (%)

У лиц младшей (0–19 лет) и старших (40–59 лет, 60 лет и старше) возрастных групп в структуре заболеваемости ПР лидировали психические расстройства непсихотического характера,

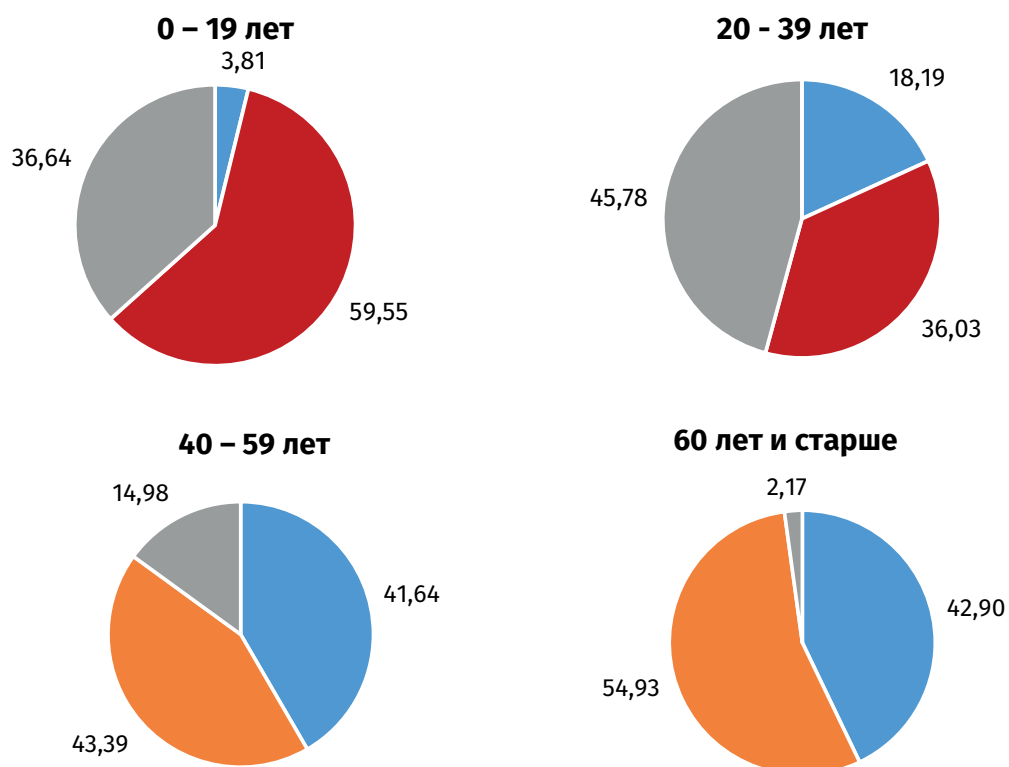
в то время как в возрасте 20–39 лет приоритетной была умственная отсталость. Данная тенденция прослеживалась как у городского, так и у сельского населения (**рисунок 6, таблица 2**).

**Рисунок 6.**

Структура заболеваемости населения психическими расстройствами в различных возрастных группах в Омской области за период 2010–2022 гг. (в %)

**Figure 6.**

The structure of morbidity of the population with mental disorders in various age groups in the Omsk region for the 2010–2022. (%)

**Таблица 2.**

Структура заболеваемости населения психическими расстройствами в различных возрастных группах на территории Омской области, в городских и сельских поселениях за 2010–2022 гг. (в %).

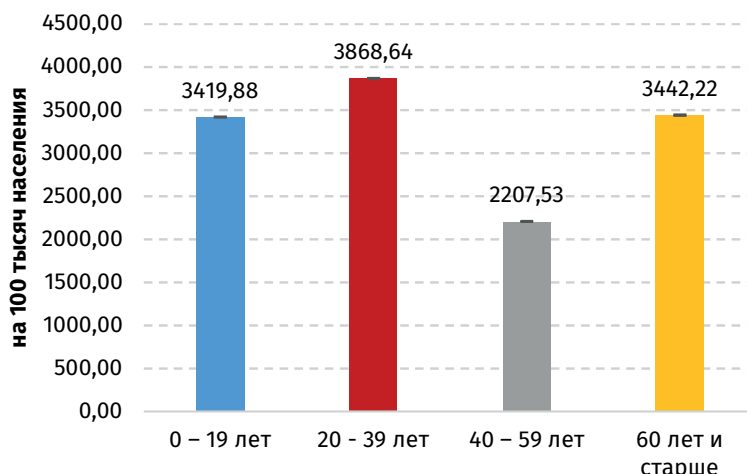
**Table 2.**

The structure of the incidence of mental disorders in various age groups in the Omsk region, in urban and rural settlements for the 2010–2022. (%)

| Группы болезней<br>Disease groups                                                                 | Территории<br>Areas        | Возрастные группы (лет)<br>Age groups (years old) |       |       |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|-------|-------|---------------------------------|
|                                                                                                   |                            | 0–19                                              | 20–39 | 40–59 | 60 лет и старше<br>60 and older |
| Психозы и состояния<br>слабоумия<br>Psychoses and dementia<br>conditions                          | Область<br>The Omsk region | 3,81                                              | 18,19 | 41,64 | 42,90                           |
|                                                                                                   | Город<br>Omsk              | 4,19                                              | 24,47 | 42,93 | 41,59                           |
|                                                                                                   | Село<br>Rural areas        | 2,92                                              | 9,75  | 38,31 | 51,27                           |
| в т.ч., шизофрения<br>including schizophrenia                                                     | Область<br>The Omsk region | 1,40                                              | 11,15 | 29,67 | 13,65                           |
|                                                                                                   | Город<br>Omsk              | 1,66                                              | 15,14 | 31,00 | 12,26                           |
|                                                                                                   | Село<br>Rural areas        | 0,81                                              | 5,78  | 26,24 | 22,52                           |
| Психические<br>расстройства<br>непсихотического<br>характера<br>Non-psychotic mental<br>disorders | Область<br>The Omsk region | 59,55                                             | 36,03 | 43,39 | 54,93                           |
|                                                                                                   | Город<br>Omsk              | 70,84                                             | 50,14 | 50,10 | 57,32                           |
|                                                                                                   | Село<br>Rural areas        | 33,16                                             | 17,09 | 26,09 | 39,72                           |
| Умственная отсталость<br>Intellectual disability                                                  | Область<br>The Omsk region | 36,64                                             | 45,78 | 14,98 | 2,17                            |
|                                                                                                   | Город<br>Omsk              | 24,97                                             | 25,40 | 6,98  | 1,09                            |
|                                                                                                   | Село<br>Rural areas        | 63,93                                             | 73,17 | 35,60 | 9,01                            |
| Всего<br>Total                                                                                    | Область<br>The Omsk region | 100,0                                             | 100,0 | 100,0 | 100,0                           |
|                                                                                                   | Город<br>Omsk              | 100,0                                             | 100,0 | 100,0 | 100,0                           |
|                                                                                                   | Село<br>Rural areas        | 100,0                                             | 100,0 | 100,0 | 100,0                           |

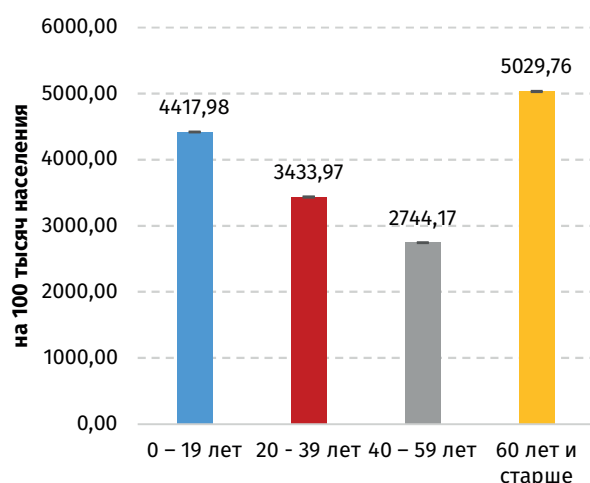
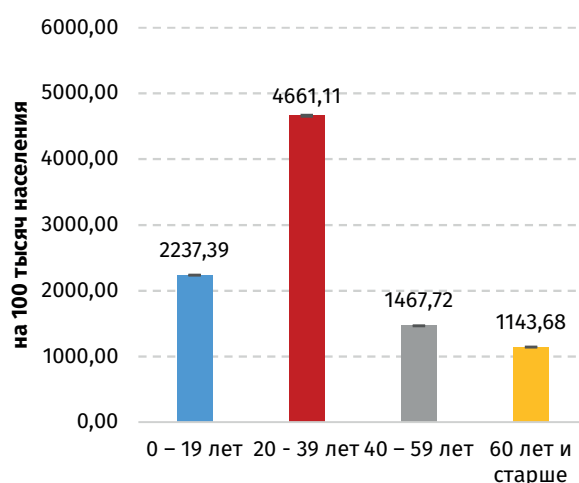
В Омской области в целом и сельской местности по возрастной показатель заболеваемости населения ПР за 2010–2022 гг. (на 100 тыс. населения) был выше в группе лиц 20–39 лет

(3868,64 на 100 тысяч населения), однако в городской местности чаще данные диагнозы имели лица старше 60 лет (5029,76 на 100 тысяч населения; **рисунок 7**).

**A****Рисунок 7.**

Повозрастная заболеваемость населения психическими расстройствами на территории Омской области (А), в городских (Б) и сельских (В) поселениях за 2010–2022 гг. (на 100 тыс. населения)

**Figure 7.**  
The age-related incidence of mental disorders in the Omsk region (A), in urban (B) and rural (C) settlements for the 2010–2022. (per 100 thousand people)

**Б****В**

При оценке динамики заболеваемости населения ПР в различных возрастных группах за 2010–2022 гг. выявлена умеренная тенденция к росту показателей среди лиц 60 лет и старше на всей территории региона ( $T_{пр.} = 1,6\%$ ;  $p < 0,001$ ), а также у лиц 40–59 лет, проживающих в сельских районах ( $T_{пр.} = 1,67\%$ ;  $p < 0,001$ ; **рисунок 8**). Обратная тенденция наблюдалась у лиц младше 40 лет, как в городских, так и сельских поселениях ( $p < 0,001$ ; **рисунок 8**).

Полученные в исследовании результаты соотносятся с таковыми, полученными другими исследователями (Скрипов В.С., Есина К.М., Шматова Ю.Е., Vigo D., Thornicroft G., Atun R. и др.) и свидетельствуют о значимости психи-

ческих заболеваний в структуре заболеваемости населения.

Относительная превалентность психических расстройств в регионе (3213,5 на 100 тысяч населения) превышала аналогичные показатели по Сибирскому федеральному округу (3009,5 на 100 тысяч населения) и по Российской Федерации (2645,5 на 100 тысяч населения), указывая на региональную значимость данной патологии.

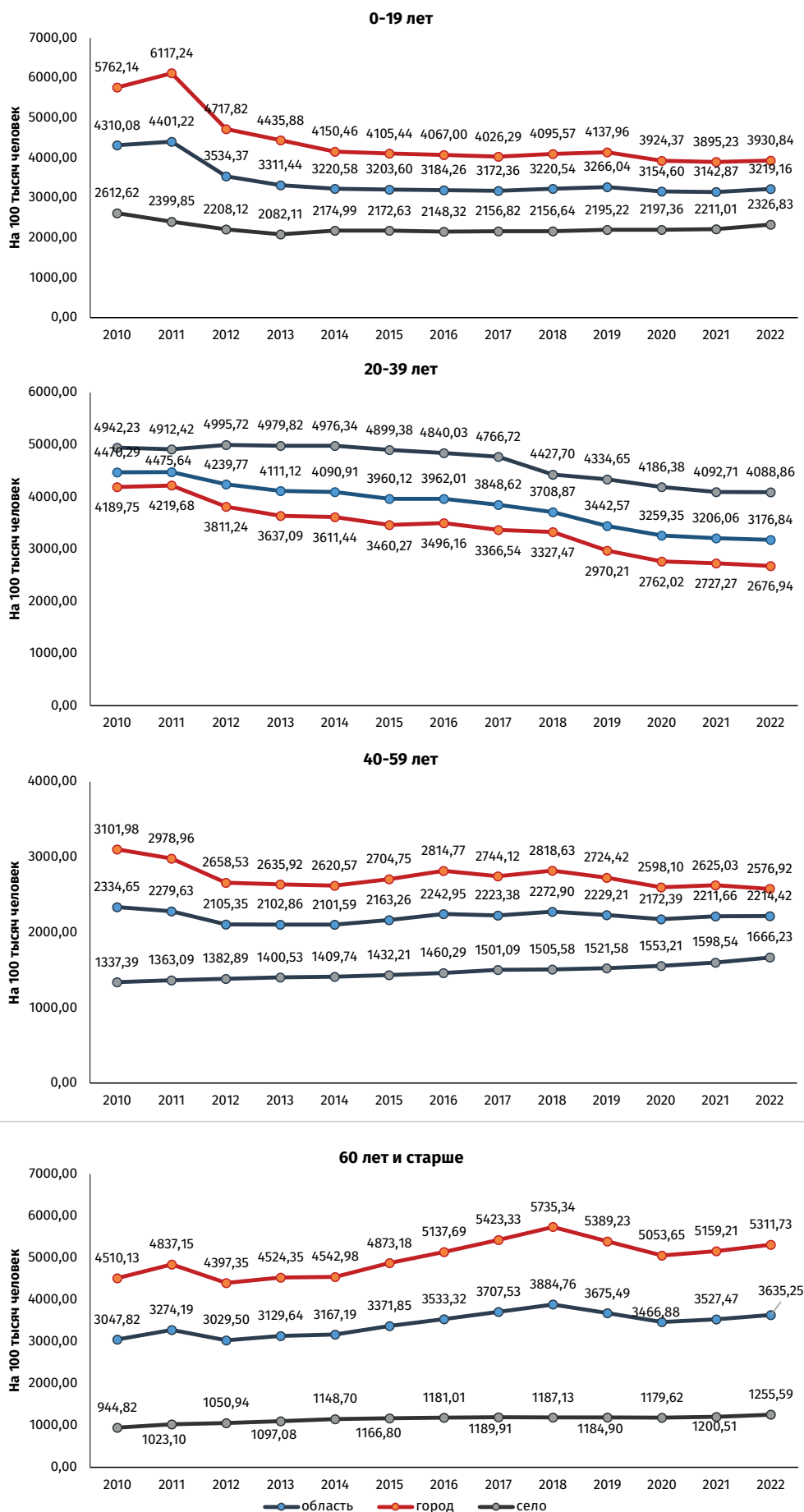
В Омской области в нозологической структуре психических расстройств большую часть составляли пациенты, страдающие психическими расстройствами непсихотического характера (47,6 %), что согласуется с данными по РФ [6].

Рисунок 8.

Динамика заболеваемости населения психическими расстройствами в различных возрастных группах на территории Омской области, в городских и сельских поселениях за 2010–2022 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 8.

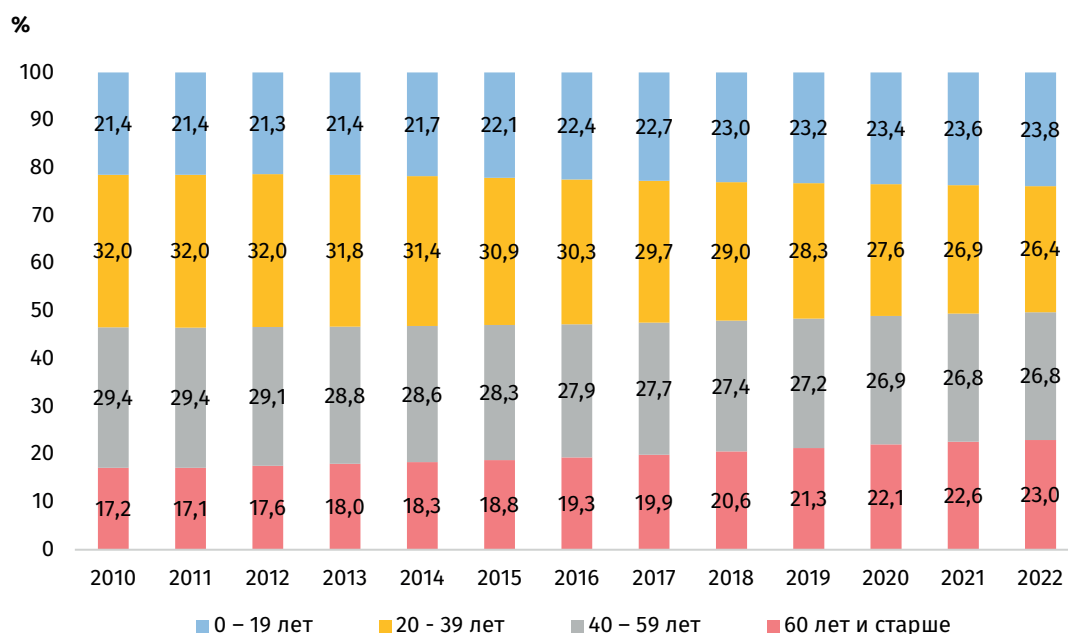
The dynamics of the incidence of mental disorders in various age groups in the Omsk region, in urban and rural settlements for the 2010–2022. (per 100 thousand people)



Заболеваемость психическими расстройствами среди обоих полов на территории региона имела умеренную тенденцию к снижению (Тсн. = 1,25 %;  $p < 0,001$ ), в основном за счет снижения данного показателя у мужчин, как и на всей территории РФ [7].

В Омской области заболеваемость населения психическими расстройствами в динамике

имела тенденцию к увеличению в старших возрастных группах, в отличие от РФ, где прирост показателей заболеваемости наблюдался во всех возрастных группах, кроме детей. На фоне увеличения в Омском Прииртышье доли лиц старшего возраста группы ожидаем дальнейший рост заболеваемости ПР в этой группе населения (рисунок 9).



**Рисунок 9.** Динамика повозрастной структуры населения Омской области за 2010–2022 гг. (в %)

**Figure 9.** The dynamics of the age structure of the population of the Omsk region for the 2010–2022. (%)

## Заключение

Заболеваемость психическими расстройствами в Омской области составляет 3213,5 на 100 тысяч населения и превышает среднероссийские показатели.

Заболеваемость психическими расстройствами среди обоих полов на территории Омской области имела умеренную тенденцию к снижению, в основном за счет снижения данного показателя у мужчин.

В повозрастной структуре заболевших психическими расстройствами на территории Омской области лидировали лица в возрасте 20–39 лет. Наибольший вклад в заболеваемость ПР данная возрастная группа обусловила в сель-

ских поселениях (49,88 %).

В динамике заболеваемости ПР в различных возрастных группах за период 2010–2022 гг. выявлена умеренная тенденция к росту показателей в возрастных группах 60 лет и старше на всей территории региона (Тпр. = 1,6 %;  $p < 0,001$ ), а также у лиц 40–59 лет, проживающих в сельской местности.

Полученные результаты предназначены для совершенствования регионально-ориентированного комплекса мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и прогрессирования психических расстройств у населения.

## Литература :

- Ginn S., Horder J. "One in four" with a mental health problem: the anatomy of a statistic. *BMJ*. 2012;344:e1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1302>
- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). *IHME*. 2021. Ссылка активна на 04.11.2024. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- WHO. *Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact*. Geneva: World Health Organization; 2022. Ссылка активна на 04.11.2024. WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental-health-2022.1-eng.pdf
- Шматова Ю.Е. Динамика статистических и социологических показателей состояния психического здоровья населения России. *Проблемы развития терриотории*. 2019;3(101):76-96. <https://doi.org/10.15838/ptd.2019.3.101.5>
- Vigo D., Thornicroft G., Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-178. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)
- Федеральная служба Государственной статистики. *Здравоохранение в России. 2023* : стат. сб. / Росстат. М., 2023. 179 с. Ссылка активна на 04.11.2024. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>

7. Скрипов В.С., Есина К.М. Комплексная оценка заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в динамике за период 2015–2019 гг. в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(4):8. Ссылка активна на 04.11.2024. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1287/30/lang,ru/>

## References:

- Ginn S, Horder J. "One in four" with a mental health problem: the anatomy of a statistic. *BMJ*. 2012;344:e1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1302>
- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). *IHME*. 2021. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. Accessed: 04.11.2024.
- WHO. *Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact*. Geneva: World Health Organization; 2022. Available at: [WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental-health-2022.1-eng.pdf](https://www.who.int/publications-detail/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental-health-2022.1-eng.pdf). Accessed: 04.11.2024.
- Shmatova YuE. Dynamics of statistical and sociological indicators of mental health of the Russian Population. *Problems of Territory's Development*. 2019;3(101):76-96. (In Russian). <https://doi.org/10.15838/ptd.2019.3.101.5>
- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-178. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)
- Federal'naja sluzhba Gosudarstvennoj statistiki. *Zdravoohranenie v Rossii. 2023 : stat sb / Rosstat*. Moscow, 2023. 179 s. (In Russian) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf>. Accessed: 04.11.2024.
- Skipov VS, Esina KM. Comprehensive assessment of the incidence of mental disorders and behavioral disorders in dynamics for the period 2015–2019 in the Russian Federation. *Social aspects of public health [online edition]*. 2021;67(4):8. (In Russian). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1287/30/lang,ru/> Accessed: 04.11.2024.

## Сведения об авторах

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

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-3523-9997

**Ширинская Наталья Владимировна**, кандидат медицинских наук, заместитель директора БУЗОО МИАЦ по вопросам медицинской статистики; эксперт управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-8295-5203

**Жигалов Ярослав Александрович**, ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-4485-3588

**Стасенко Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

**Вклад в статью:** интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-3164-8734

## Authors

**Dr. Natalya G. Shirlina**, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-3523-9997

**Dr. Natalya V. Shirinskaya**, MD, PhD, Deputy Director of the Center for Medical Statistics; expert of the Department for the Development of Regional Health and Medical Activities of the Omsk State Medical University (12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-8295-5203

**Dr. Yaroslav A. Zhigalov**, MD, Assistant of the Department of Psychiatry, Medical Psychology, Omsk State Medical University (12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation)

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-4485-3588

**Prof. Vladimir L. Stasenko**, MD, PhD, Full Professor, Head of the Epidemiology Department, Omsk State Medical University (12, Lenin Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

**Contribution:** data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-3164-8734

Статья поступила: 18.07.2024 г.

Поступила после доработки: 18.09.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 18.07.2024

Received in revised form: 18.09.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.12-089.168.1

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-57-67>

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОЗАДАЧНОГО КОГНИТИВНОГО ТРЕНИНГА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

ТРУБНИКОВА О. А.\* , ТАРАСОВА И. В., СЫРОВА И. Д., КУХАРЕВА И. Н., СОСНИНА А. С., КУПРИЯНОВА Д. С.

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

## Резюме

**Цель.** Апробация курса когнитивной реабилитации с применением многозадачного когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 10 кардиохирургических пациентов, прошедших курс многозадачного когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде КШ. Все пациенты прошли неврологическое и расширенное нейропсихологическое тестирование до вмешательства и по завершении когнитивной реабилитации. Результаты когнитивной реабилитации двоих участников исследования описаны как клинические случаи.

**Результаты.** Большинство пациентов (7 из 10) благоприятно отзывались о проведенном курсе.

Также удалось достичь снижения частоты послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) до 40 %. Показатель индивидуальных относительных изменений ( $\Delta$ ) позволил установить, что у 5 пациентов (50 %) улучшились на 20% и более, либо не изменились показатели исполнительных и психомоторных функций, показатели внимания у 3 пациентов (30 %), улучшение кратковременной памяти – у 7 пациентов (70 %). Успешное проведение курса когнитивной реабилитации (отсутствие ПОКД) наблюдалось у мужчины, 60 лет, с исходным отсутствием снижения когнитивных функций при достаточном уровне мотивации к прохождению тренинга. Тогда как для пациентки 68 лет с предоперационным нарушением когнитивного статуса при сниженном уровне мотивации курс тренинга был неуспешен.

**Заключение.** Семь из 10 пациентов показали удовлетворительные результаты индивидуальной переносимости курса многозадачного тренинга, а также переноса эффекта тренинга на другие, не тренируемые когнитивные функции. На примере двух клинических случаев продемонстрировано, что исходный когнитивный статус, уровень мотивации и даже пол пациентов может влиять на эффективность когнитивной реабилитации в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

**Ключевые слова:** послеоперационная когнитивная дисфункция, многозадачный тренинг, когнитивная реабилитация, коронарное шунтирование

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Источник финансирования

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

## Для цитирования:

Трубникова О. А., Тарасова И. В., Сырова И. Д., Кухарева И. Н., Соснина А. С., Куприянова Д. С. Эффективность применения многозадачного когнитивного тренинга у кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде: описание клинических случаев. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 57-67. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-57-67>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Трубникова Ольга Александровна, 650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, E-mail: [olgalet17@mail.ru](mailto:olgalet17@mail.ru)  
© Трубникова О. А. и др.

## ORIGINAL RESEARCH

# EFFECTIVENESS OF MULTITASK COGNITIVE TRAINING IN CARDIAC SURGERY PATIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD: DESCRIPTION OF CLINICAL CASES

OLGA A. TRUBNIKOVA\*, IRINA V. TARASOVA, IRINA D. SYROVA, IRINA N. KUKHAREVA, ANASTASYA S. SOSNINA, DARYA S. KUPRIYANOVA

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

## English ►

## Abstract

**Aim.** Approbation of a course of cognitive rehabilitation using multitasking cognitive training in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting (CABG).

**Materials and Methods.** The study involved 10 cardiac surgery patients who underwent a course of multitasking cognitive training in the early postoperative period of CABG. All patients underwent neurological and advanced neuropsychological testing before the intervention and upon completion of cognitive rehabilitation. The results of cognitive rehabilitation of two study participants are described as clinical cases.

**Results.** Most patients (7 out of 10) responded positively to the course. It was also possible to achieve a reduction in the frequency of postoperative cognitive dysfunction (POCD) to 40 %. The individual relative change ( $\Delta$ ) index showed that 5 patients (50 %) improved by 20 % or more, or did not change their executive and psychomotor functions, attention scores in 3 patients (30 %), short-term memory improvement – 7 patients (70 %). Successful completion of cognitive rehabilitation course (no POCD) was observed in a man, 60 years old, with initial lack of cognitive impairment with sufficient level of motivation to undergo training. Whereas for a 68-year-old patient with preoperative cognitive impairment and reduced motivation, the training course was unsuccessful.

**Conclusion.** Seven out of 10 patients showed satisfactory results in individual transferability of the multitask training course, as well as transfer of the training effect to other cognitive functions not trained. Two clinical cases demonstrated that the initial cognitive status, level of motivation and even gender of patients can affect the effectiveness of cognitive rehabilitation in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting

**Keywords:** postoperative cognitive dysfunction, multitask training, cognitive rehabilitation, coronary artery bypass grafting.

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

The study was supported by the Russian Federation, specifically the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, under the Agreement for providing grant funding in the form of subsidies from the federal budget, dated September 30, 2022, No. 075-15-2022-1202.

The study is a part of a comprehensive scientific and technological program of the full innovation cycle, entitled “Development and implementation of technologies in the fields of solid mineral exploration and extraction, industrial safety, bioremediation, and the creation of new products through deep coal processing, all with a gradual reduction of environmental impact and risks to the population’s well-being”. This initiative was established by the Russian Government’s decree No. 1144-r on May 11, 2022.

### For citation:

Olga A. Trubnikova, Irina V. Tarasova, Irina D. Syrova, Irina N. Kukhareva, Anastasya S. Sosnina, Darya S. Kupriyanova. Effectiveness of multitask cognitive training in cardiac surgery patients in the early postoperative period: description of clinical cases. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 57-67. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-57-67>

### \*Corresponding author:

Dr. Olga A. Trubnikova, 6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650000, Russian Federation, E-mail: [olgalet17@mail.ru](mailto:olgalet17@mail.ru)  
© Olga A. Trubnikova, et al.

## Введение

Развитие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) – значимое осложнение кардиохирургических вмешательств, проявляющееся нарушениями внимания, кратковременной памяти, образно-пространственных и исполнительных функций [1, 2]. Последствия ПОКД могут существенно повлиять на повседневную деятельность, ограничивая способности человека к управлению финансами, выполнению рабочих обязанностей и даже привычных бытовых задач [3, 4]. Учитывая то, что ПОКД широко распространена в когорте кардиохирургических пациентов, создание и внедрение различных способов когнитивной реабилитации для этих пациентов является насущной необходимостью.

В качестве рабочей гипотезы для обоснования разрабатываемых способов восстановления когнитивных функций и профилактики прогрессирования когнитивного дефицита можно рассматривать концепцию когнитивного резерва [5, 6]. Когнитивный резерв — это особенности организации нервной ткани, которые позволяют мозгу успешно функционировать в условиях повышенной нагрузки, при возрастных изменениях или при различных патологических процессах, связанные с уровнем образования и интеллекта [6]. Он может быть потенциально модифицируемым защитным фактором, который предотвращает развитие ПОКД. Предполагается, что когнитивная реабилитация, направленная на стимулирование пластических процессов в мозге и увеличение когнитивного резерва, должна быть наиболее эффективна [2]. Предварительные данные показывают, что когнитивный резерв повышается под воздействием когнитивного тренинга у социализированных пожилых людей с легким и умеренным когнитивным дефицитом, и эффекты тренинга сохраняются от нескольких месяцев до нескольких лет [7, 8].

Наиболее важной методологической проблемой, которая присутствует во всех существующих системах когнитивного тренинга, является то, что повышение производительности когнитивных функций может быть осуществлено только за счет тех навыков, которые используются в процессе тренинга (ограниченный эффект трансфера) [6].

Когнитивные тренинги, основанные на многозадачном подходе, подразумевающим

одновременное выполнение нескольких когнитивных и моторных заданий, является одним из возможных способов когнитивной реабилитации, которые помогут преодолеть ограничения переноса улучшения тренируемых навыков на нетренируемые [6]. В связи с этим было выдвинуто предположение, что многозадачный тренинг за счет более широкой, разносторонней стимуляции нервной ткани дает возможность обеспечить эффективное когнитивное восстановление у пациентов, прошедших кардиохирургическую операцию [1, 9].

Апробация и оценка эффективности многозадачного когнитивного тренинга в условиях реальной клинической практики – комплексная задача, требующая вовлечения различных специалистов: неврологов, кардиологов, нейрофизиологов и т.д. Полученные доказательства эффективности такого реабилитационного подхода будут способствовать раскрытию его восстановительного потенциала и более широкому применению когнитивной реабилитации в кардиохирургической клинике.

## Цель исследования

Апробация курса когнитивной реабилитации с применением многозадачного когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследовании приняли участие 10 пациентов, поступивших на коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) в клинику Кузбасского кардиоцентра, давших письменное информированное согласие на участие. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ и проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации. Для отбора пациентов использовались критерии включения и исключения, описанные ранее [1, 10]. Основные клиничко-анамнестические характеристики участников исследования представлены в **таблице 1**.

### Оперативное вмешательство

Все пациенты оперировались в стандартных условиях с помощью общей анестезии, в течение всей операции проводился онлайн мониторинг жизненных функций, в том числе оксигенации коры головного мозга ( $rSO_2$ ). Жизнеугрожающих осложнений и неблагоприят-

Таблица 1.

Клинико-анамнестические показатели пациентов, прошедших многозадачный тренинг.

Table 1.

Clinical and anamnestic indicators of patients who underwent multitasking training.

| Показатель/ Indicator                                                                                                                           | Пациенты/Patients, n = 10 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Возраст, лет, Me [Q 25; Q75]<br>Age, years, Me [Q 25; Q75]                                                                                      | 66 [60,0; 70,0]           |
| Мужчины/женщины, n<br>Men/Women, n                                                                                                              | 7/3                       |
| Количество лет обучения, Me [Q 25; Q75]<br>Number of years study, Me [Q 25; Q75]                                                                | 12,0 [10,0; 15,0]         |
| Шкала (Монреальская шкала когнитивной оценки) MoCA, баллы, Me [Q 25; Q75]<br>Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale, points, Me [Q 25; Q75] | 26 [24,0; 28,0]           |
| Функциональный класс стенокардии<br>Functional class of angina pectoris, n (%)<br>I-II<br>III                                                   | 8 (80)<br>2 (20)          |
| Функциональный класс NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца)<br>Functional class NYHA (New York Heart Association), n (%)<br>I-II<br>III          | 7 (70)<br>3 (30)          |
| Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q 25; Q75]<br>Left ventricular ejection fraction, %, Me [Q 25; Q75]                                    | 64,0 [51,0; 66,0]         |
| Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, n (%)<br>History of post-infarction cardiosclerosis, n (%)                                             | 6 (60)                    |
| Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)<br>History of arterial hypertension, n (%)                                                           | 9 (90)                    |
| Стенозы брахиоцефальных артерий < 50%, n (%)<br>Stenosis of brachiocephalic arteries < 50%, n (%)                                               | 5 (50)                    |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)<br>Diabetes mellitus type 2, n (%)                                                                                | 2 (20,0)                  |
| Euroscore, баллы, Me [Q 25; Q75]<br>Euroscore, points, Me [Q 25; Q75]                                                                           | 1,2 [0,88; 1,74]          |
| Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q 25; Q75]<br>Total cholesterol, mmol/l, Me [Q 25; Q75]                                                          | 4,7 [3,3; 7,8]            |
| Глюкоза, ммоль/л Me [Q 25; Q75]<br>Glucose, mmol/l Me [Q 25; Q75]                                                                               | 6,5 [5,8; 7,2]            |

ных кардиоваскулярных событий в интраоперационном периоде не отмечено.

#### Нейрофизиологическое исследование

Когнитивные функции пациентов оценивались на начальном этапе (за 2–3 дня до операции), проводилась двухуровневая оценка с оценкой базового когнитивного статуса при помощи Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) и расширенного нейропсихологического тестирования внимания, кратковременной памяти, исполнительных и психомоторных функций, методика подробно описана ранее [1]. Расширенное нейропсихологическое тестирование проводилось повторно, дважды: на 2–3 сутки после КШ, перед стартом курса тренинга и на 10–12-й день после КШ, перед выпиской из стационара, после прохождения курса многозадачного тренинга. Выявление ПОКД

проводили с помощью расчета показателя индивидуальных относительных изменений ( $\Delta$ ) по следующей формуле: ((предоперационное значение – послеоперационное значение) / предоперационное значение) \* 100 %. Отрицательные значения указывали на увеличение когнитивного показателя после операции, положительные – на его снижение. Пороговое значение для ПОКД составляло 20 % [3].

#### Многозадачный когнитивный тренинг

В разработке многозадачного когнитивного тренинга принимала участие мультидисциплинарная команда специалистов с участием кардиолога, невролога, нейрофизиолога и программистов (пат. РФ 2790936). Подбор включенных в тренинг задач осуществлялся, принимая во внимание особенности когнитивного дефицита, развивающегося в раннем послеопе-

рационном периоде кардиохирургических вмешательств, с преимущественным снижением функций кратковременной памяти, исполнительного контроля и внимания [1]. Предполагалось, что наиболее эффективным подходом для когнитивной реабилитации в данном случае будет комбинация различных когнитивных задач с простой моторной задачей, выполняемых одновременно. Дальнейшая реализация многозадачного подхода к когнитивному тренингу происходила путем создания специального носимого тренажера, содержащего комбинацию когнитивного и моторного заданий (св-во о гос. регистрации программы для ЭВМ RU 2022669495).

При выполнении моторного задания пациенту требовалось как можно быстрее нажать соответствующую клавишу на клавиатуре в ответ на появление на экране цветного прямоугольника: клавишу «Пробел» левой рукой – при появлении зеленого цвета, клавишу «Ввод» правой рукой – при появлении красного цвета. Прямоугольники желтого цвета требовали пропуска ответной реакции. Одновременно на экране предъявлялась когнитивная задача в виде задания открытого типа Дж. П. Гилфорда «Необычное использование обычного предмета», ответы на которую па-

циент должен был сообщать устно (**рисунк 1**). Количество предъявляемых цветных прямоугольников в течение тренировочной сессии могло быть 30, 120 и 300. В течение одной сессии пациенту могла быть предъявлена комбинация из только 30 сигналов, 30+120 или 30+120+300 сигналов, в зависимости от готовности пациента к выполнению задания. Предметы, используемые в задаче открытого типа, менялись при каждой сессии и комбинации сигналов. Таким образом осуществлялась регуляция продолжительности тренировочной сессии, возрастающей на протяжении всего курса тренинга, с общей продолжительностью от 5 до 20 минут.

Все тренировки проводились в утренние часы, при достаточном освещении, в звукоизолированной комнате. Среднее количество сессий составило  $5,8 \pm 0,83$ .

#### Статистические методы

Принимая во внимание пилотный характер исследования и небольшой размер выборки, для описания результатов использовали непараметрическую дескриптивную статистику. Количественные показатели были представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me [Q25; Q75]), качественные – в виде числа случаев  $n$  (%).



**Рисунок 1.** Интерфейс программы для многозадачного когнитивного тренинга носимого тренажера.

**Figure 1.** Interface of the program for multitasking cognitive training of a wearable simulator.

## Результаты

По завершении курса многозадачного тренинга все пациенты были произвольно опрошены тренирующим специалистом (неврологом) относительно их впечатлений о процедуре, при этом большинство пациентов (7 из 10) благоприятно отзывались о проведенном курсе и были готовы продолжать его в амбулаторных условиях при наличии такой возможности.

Перед началом проведения курса тренинга у 100 % пациентов наблюдалась ПОКД, по завершении курса – у 40 % пациентов (4 из 10).

С помощью показателя индивидуальных относительных изменений ( $\Delta$ ) установлено, что улучшились на 20 % и более, либо не изменились показатели исполнительных и психомоторных функций у 5 пациентов (50 %), показатели внимания у 3 пациентов (30 %), наибольший прогресс был достигнут для показателей кратковременной памяти – у 7 пациентов (70 %) было отмечено улучшение показателей.

Далее в статье в качестве иллюстративного примера индивидуальной реакции когнитивных функций пациентов на многозадачный когнитивный тренинг приводятся два клинических случая с отсутствием ПОКД по окончании когнитивной реабилитации и ее развитием, несмотря на проведение тренинга.

### **Клинический случай 1 (пациент Г. с улучшением когнитивных функций, отсутствием ПОКД)**

Пациент Г., возраст 60 лет, мужчина, поступил в стационар для проведения планового КШ в условиях ИК с диагнозом ИБС, стенокардия ФК II, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) неуточненной давности. Коронарный атеросклероз (стеноз ствола левой коронарной артерии 30 %, передней нисходящей артерии (ПНА) 90 %, огибающей артерии (ОА) 75 %, окклюзия правой коронарной артерии (ПКА)), ХСН I стадии, ФК II. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Сопутствующие заболевания: Подача вне обострения. Почечнокаменная болезнь. Нефропатия сложного генеза.

В ходе операции КШ время ИК составило 99 мин. Длительность анестезиологического пособия 4 часа 10 минут. Жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении госпитального периода не отмечено. На 2-е сутки был переведен из реанимационного отделения в кардиохирургическое для послеоперационного восстановления, где находился вплоть до выписки из стационара.

Неврологическое обследование до операции выявило хроническую ишемию головного мозга I ст., синдром вестибулопатии, (Монреальская когнитивная шкала (МоСА) – 27 баллов). На 3-и сутки после операции пациент был вновь осмотрен неврологом, очаговой неврологической симптоматики не обнаружено. На 4-е сутки стартовал курс многозадачного тренинга, который выявил удовлетворительную переносимость и интерес к проводимой процедуре, всего было проведено 5 тренингов со сменой комбинаций стимулов «30», «30+120» и «30+120+300». Пациент выписан на 9-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Изменения показателей когнитивных функций пациента после проведения курса многозадачного тренинга представлены в **таблице 2**.

Как можно видеть из данной таблицы, после проведения курса тренинга у пациента Г. произошло улучшение показателей психомоторных и исполнительных функций со снижением количества ошибок, улучшение таких показателей внимания, как вработываемость и истощаемость, согласно показателям тестов кратковременной памяти, запоминание слов значительно улучшилось, а в других не выявлено заметных изменений.

### **Клинический случай 2 (пациентка Б. с ухудшением когнитивных функций, наличием ПОКД)**

Пациентка Б. 68 лет, женщина, поступила для проведения КШ в условиях ИК с клиническим диагнозом: ИБС. Стенокардия ФК II. ПИКС (2012). ЧКВ ОА (2012). Коронарный атеросклероз: стеноз ПНА 80 %, ОА 90 %, ПКА 35 %. РБС. Недостаточность митрального клапана. Аневризматическое выбухание межжелудочковой перегородки. Суправентрикулярная экстрасистолия. Преходящая СА 2 ст. ХСН IIА. ФК II-III. ГБ 3, риск 4. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2-го типа. Макроангиопатия. Целевой гликированный гемоглобин менее 7,5 %. Нефропатия сложного генеза (гипертоническая, атеросклеротическая, диабетическая, на фоне патологии почек). ХБП С 2 (СКФ 75,41 мл/мин/1,73 м. кв.). Киста левой почки. Хронический пиелонефрит, н/ф. Радикулопатия ПОП.

В ходе операции КШ время ИК составило 88 мин. Длительность анестезиологического пособия 5 часов 55 минут. Жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении госпитального

| Показатель<br>Indicator                                                                                           | До КШ<br>Before CABG | 9-е сутки после КШ<br>9th day after CABG | Процент относительных<br>изменений<br>Percentage of relative<br>changes |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <i>Тест сложной зрительно-моторной реакции<br/>Complex Visual-Motor Reaction Test</i>                             |                      |                                          |                                                                         |
| Время реакции, мс<br>Reaction time, ms                                                                            | 565                  | 532                                      | 5,8 %                                                                   |
| Ошибки, n<br>Errors, n                                                                                            | 2                    | 2                                        | 0%                                                                      |
| <i>Тест уровня функциональной подвижности нервных процессов<br/>Functional Mobility of Nervous Processes Test</i> |                      |                                          |                                                                         |
| Время реакции, мс<br>Reaction time, ms                                                                            | 530                  | 518                                      | 2,26 %                                                                  |
| Ошибки, n<br>Errors, n                                                                                            | 30                   | 22                                       | 26,67 %                                                                 |
| Пропущенные сигналы, n<br>Missed signals, n                                                                       | 16                   | 18                                       | -6,25 %                                                                 |
| <i>Тест корректурной пробы Бурдона<br/>Bourdon proofreading test</i>                                              |                      |                                          |                                                                         |
| Число обработанных<br>символов за 1-ю мин, n<br>Number of processed<br>characters in the first min, n             | 99                   | 106                                      | -7,07 %                                                                 |
| Число обработанных<br>символов за 4-ю мин, n<br>Number of processed<br>characters in the fourth min, n            | 82                   | 125                                      | -52,44 %                                                                |
| <i>Тест «Объем внимания»<br/>Attention span test</i>                                                              |                      |                                          |                                                                         |
| Баллы, n<br>Points, n                                                                                             | 7                    | 7                                        | 0 %                                                                     |
| <i>Тест образной кратковременной памяти «Запоминание 10 фигур»<br/>Short-term Memory (10 figures)</i>             |                      |                                          |                                                                         |
| Количество запомненных, n<br>Remembered, n                                                                        | 8                    | 9                                        | -12,5 %                                                                 |
| <i>Тест кратковременной памяти «Запоминание 10 чисел»<br/>Short-term Memory (10 numbers)</i>                      |                      |                                          |                                                                         |
| Количество запомненных, n<br>Remembered, n                                                                        | 6                    | 6                                        | 0 %                                                                     |
| <i>Тест кратковременной памяти «Запоминание 10 слов»<br/>Short-term Memory (10 words)</i>                         |                      |                                          |                                                                         |
| Количество запомненных, n<br>Remembered, n                                                                        | 3                    | 5                                        | -66,7 %                                                                 |

Таблица 2.

Изменения показателей когнитивных функций пациента Г. после проведения курса многозадачного тренинга

Table 2.

Changes in cognitive indicators of patient G. after the course of multitasking training

периода не отмечено. На 2-е сутки была переведена из реанимационного отделения в кардиохирургическое для послеоперационного восстановления, где находилась вплоть до выписки из стационара.

Неврологическое обследование до операции выявило хроническую ишемию головного мозга I ст., синдром вестибулопатии, умеренного когнитивного расстройства (Монреальская когнитивная шкала (MoCA) – 21 балл). На 3-и сут-

ки после операции пациентка была вновь осмотрена неврологом, очаговой неврологической симптоматики не обнаружено. На 5-е сутки стартовал курс многозадачного тренинга, к выполнению которого пациентка была не расположена, демонстрируя эмоциональную лабильности и астению, всего было проведено 4 тренинга со сменой комбинаций стимулов «30», «30+120». Пациентка выписана на 12-е сутки в стабильном состоянии.

**Таблица 3.**  
Изменения показателей когнитивных функций пациентки Б.

**Table 3.**  
Changes in cognitive indicators of patient B.

| Показатель<br>Indicator                                                                                                 | До КШ<br>Before CABG | 9-е сутки после КШ<br>9th day after CABG | Процент<br>относительных<br>изменений<br>Percentage of relative<br>changes |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <i>Тест сложной зрительно-моторной реакции</i><br><i>Complex Visual-Motor Reaction Test</i>                             |                      |                                          |                                                                            |
| Время реакции, мс<br>Reaction time, ms                                                                                  | 613                  | 659                                      | -7,5 %                                                                     |
| Ошибки, n<br>Errors, n                                                                                                  | 1                    | 2                                        | -100 %                                                                     |
| <i>Тест уровня функциональной подвижности нервных процессов</i><br><i>Functional Mobility of Nervous Processes Test</i> |                      |                                          |                                                                            |
| Время реакции, мс<br>Reaction time, ms                                                                                  | 545                  | 551                                      | 1,01 %                                                                     |
| Ошибки, n<br>Errors, n                                                                                                  | 29                   | 28                                       | 3,45 %                                                                     |
| Пропущенные сигналы, n<br>Missed signals, n                                                                             | 8                    | 9                                        | -6,25 %                                                                    |
| <i>Тест корректурной пробы Бурдона</i><br><i>Bourdon proofreading test</i>                                              |                      |                                          |                                                                            |
| Число обработанных символов за 1-ю мин, n<br>Number of processed characters in the first min, n                         | 96                   | 45                                       | 53,13 %                                                                    |
| Число обработанных символов за 4-ю мин, n<br>Number of processed characters in the fourth min, n                        | 100                  | 76                                       | 24%                                                                        |
| <i>Тест «Объем внимания»</i><br><i>Attention span test</i>                                                              |                      |                                          |                                                                            |
| Баллы, n<br>Points, n                                                                                                   | 6                    | 6                                        | 0 %                                                                        |
| <i>Тест образной кратковременной памяти «Запоминание 10 фигур»</i><br><i>Short-term Memory (10 figures)</i>             |                      |                                          |                                                                            |
| Количество запомненных, n<br>Remembered, n                                                                              | 9                    | 9                                        | 0 %                                                                        |
| <i>Тест кратковременной памяти «Запоминание 10 чисел»</i><br><i>Short-term Memory (10 numbers)</i>                      |                      |                                          |                                                                            |
| Количество запомненных, n<br>Remembered, n                                                                              | 6                    | 6                                        | 0 %                                                                        |
| <i>Тест кратковременной памяти «Запоминание 10 слов»</i><br><i>Short-term Memory (10 words)</i>                         |                      |                                          |                                                                            |
| Количество запомненных, n<br>Remembered, n                                                                              | 6                    | 3                                        | 50,0 %                                                                     |

Изменения показателей когнитивных функций пациента после проведения курса многозадачного тренинга представлены в **таблице 3**.

У данной пациентки наблюдалось снижение на 20 % и более показателей кратковременной памяти при запоминании слов, увеличение числа ошибок в тесте психомоторной скорости, ухудшение вработываемости и повышение истощаемости.

## Обсуждение

Апробация многозадачного тренинга с использованием комбинации сложной зрительно-моторной реакции и задачи открытого ти-

па показала удовлетворительные результаты у большинства пациентов и в отношении индивидуальной переносимости, и в отношении переноса («трансфера») эффекта тренинга на другие, не тренируемые когнитивные функции. Так как пилотное исследование проведено на малой выборке (10 пациентов), наблюдаемые эффекты нельзя подтвердить статистически, но важно отметить, что выбранная парадигма многозадачного тренинга может быть использована для дальнейших исследований.

Причинами неуспеха тренинга, описанного в клиническом случае, предположительно могут быть эмоциональная нестабильность и низкая

мотивация, наличие перед операцией сниженного когнитивного статуса (МоСА – 21 балл), возможно, женский пол и более старший возраст. Последние два фактора опосредованно связаны, так как известно, что вследствие гормональных изменений ИБС у женщин развивается в более старшем возрасте [11, 12].

В качестве улучшения мотивации пациентов и повышения их приверженности к тренингу можно использовать перенос разработанной парадигмы тренинга в мобильное устройство или приложение для смартфона, что позволит продолжать прохождение программы когнитивных тренировок самостоятельно. Полезной также может быть обратная связь со специалистом для динамического мониторинга изменений когнитивного статуса и корректировки тренинга.

Стоит также отметить, что перед проведением когнитивной реабилитации пациенту необходимо пройти комплексное неврологическое и нейропсихологическое обследование для того, чтобы оценить исходное состояние и выявить наиболее значимые когнитивные нарушения [13].

Таким образом, разработанная парадигма многозадачного когнитивного тренинга является возможным способом для восстановления высших мозговых функций кардиохирургических пациентов. Повышение интереса пациентов в послеоперационном периоде к когнитивной реабилитации возможно с помощью оптимизации режима и структуры тренировок, а также путем осуществления обратной связи со специалистом.

## Заключение

Апробация курса многозадачного когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования показала удовлетворительные результаты у 7 из 10 пациентов в отношении индивидуальной переносимости, а также переноса эффекта тренинга на другие, не тренируемые когнитивные функции. На примере двух клинических случаев продемонстрировано, что исходный когнитивный статус, уровень мотивации и даже пол пациентов может влиять на эффективность когнитивной реабилитации в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

## Литература:

1. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A comparison of two multi-tasking approaches to cognitive training in cardiac surgery patients. *Biomedicines*. 2023;11(10):2823. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102823>
2. Jiang Y., Xie Y., Fang P., Shang Z., Chen L., Zhou J., Yang C., Zhu W., Hao X., Ding J., Yin P., Wang Z., Cao M., Zhang Y., Tan Q., Cheng D., Kong S., Lu X., Liu X., Sessler D.I. CT-LIFE Study Collaborators. Cognitive training for reduction of delirium in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open*. 2024;7(4):e247361. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7361>
3. Evered L., Silbert B., Knopman D.S., Scott D.A., DeKosky S.T., Rasmussen L.S., Oh E.S., Crosby G., Berger M., Eckenhoof R.G.; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br. J. Anaesth*. 2018;121(5):1005-1012. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087>
4. Relander K., Hietanen M., Rämö J., Vento A., Tikka I., Roine R.O., Lindsberg P.J., Soinne L. Differential cognitive functioning and benefit from surgery in patients undergoing coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy. *Front. Neurol*. 2022;13:824486. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.824486>
5. Berger M., Terrando N., Smith S.K., Browndyke J.N., Newman M.F., Mathew J.P. Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology*. 2018;129(4):829-851. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002194>
6. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Разумникова О.М. Пластичность функциональных систем мозга как компенсаторный ресурс при нормальном и патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом. *Атеросклероз*. 2020; 16(1): 59-67. <https://doi.org/10.15372/ATER20200108>
7. Cabeza R., Albert M., Belleville S., Craik F.I.M., Duarte A., Grady C.L., Lindenberger U., Nyberg L., Park D.C., Reuter-Lorenz P.A., Rugg M.D., Steffener J., Rajah M.N. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat. Rev. Neurosci*. 2018;19(11):701-710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
8. Stern Y., Barnes C.A., Grady C., Jones R.N., Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol. Aging*. 2019;83:124-129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022>
9. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Темникова Т.Б., Соснина А.С., Сырова И.Д., Куприянова Д.С., Барбараш О.Л. Эффективность компьютеризированных когнитивных тренингов методом двойных задач в профилактике послеоперационных когнитивных дисфункций при коронарном шунтировании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3320. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3320>
10. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Ложкина О.А., Кухарева И.Н., Темникова Т.Б., Сырова И.Д., Куприянова Д.С., Барбараш О.Л., Соснина А.С. Способ компьютерной когнитивной реабилитации с использованием мультизадачного подхода у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Патент РФ на изобретение RU № 2790936 C1 28.02.2023. Доступно по : URL: <http://www.fips.ru>.
11. Yüksel A., Kan I.I., Yolgösteren A., Velioğlu Y., Çayır M.C., Gürbüz O., Kumtepe G., Akarsu S., Biçer M., Tok M., Senkaya I. Are the early postoperative outcomes of coronary artery bypass grafting surgery in elderly women worse compared to men's? *Braz. J. Cardiovasc. Surg*. 2017;32(3):191-196. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2016-0071>
12. Perera S., Aslam A., Stehli J., Kaye D., Layland J., Nicholls S.J., Cameron J., Zaman S. Gender differences in healthy lifestyle adherence following percutaneous coronary intervention for coronary artery disease. *Heart Lung Circ*. 2020;S1443-9506(20)30405-4. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.06.024>
13. Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Методические подходы к восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерных тренингов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2):102-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-102-111>

## References:

1. Tarasova I, Trubnikova O, Kukhareva I, Syrova I, Sosnina A, Kupriyanova D, Barbarash O. A Comparison of Two Multi-Tasking Approaches to Cognitive Training in Cardiac Surgery Patients. *Biomedicines*. 2023;11(10):2823. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102823>
2. Jiang Y, Xie Y, Fang P, Shang Z, Chen L, Zhou J, Yang C, Zhu W, Hao X, Ding J, Yin P, Wang Z, Cao M, Zhang Y, Tan Q, Cheng D, Kong S, Lu X, Liu X, Sessler DI; CT-LIFE Study Collaborators. Cognitive training for reduction of delirium in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e247361. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7361>
3. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoof RG; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*. 2018;121(5):1005-1012. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.087>
4. Relander K, Hietanen M, Rämö J, Vento A, Tikka I, Roine RO, Lindsberg PJ, Soine L. Differential cognitive functioning and benefit from surgery in patients undergoing coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy. *Front Neurol*. 2022;13:824486. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.824486>
5. Berger M, Terrando N, Smith SK, Browndyke JN, Newman MF, Mathe Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. *Anesthesiology*. 2018;129(4):829-851. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002194>
6. Tarasova IV, Trubnikova OA, Razumnikova OM. Plasticity of brain functional systems as a compensator resource in normal and pathological aging associated with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2020;16(1):59-67. (In Russian). <https://doi.org/doi: 10.15372/ATER20200108>
7. Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, Lindenberger U, Nyberg L, Park DC, Reuter-Lorenz PA, Rugg MD, Steffener J, Rajah MN. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(11):701-710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
8. Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging*. 2019;83:124-129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022>
9. Trubnikova OA, Tarasova IV, Kukhareva IN, Temnikova TB, Sosnina AS, Syrova ID, Kupriyanova DS, Barbarash OI. Effectiveness of dual-task computerized cognitive training in the prevention of postoperative cognitive dysfunction in coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(8):3320. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3320>
10. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Lozhkina O.A., Kukhareva I.N., Temnikova T.B., Syrova I.D., Kupriyanova D.S., Barbarash O.I. Method for computer-assisted cognitive rehabilitation using a multitasking approach in patients in the early postoperative period of coronary bypass grafting under cardiopulmonary bypass. Patent RU № 2790936 C1 28.02.2023. (In Russian). Available at: URL: <http://www.fips.ru>. Accessed:04.11.2024.
11. Yüksel A, Kan II, Yolgösteren A, Velioglu Y, Çayır MC, Gürbüz O, Kumtepe G, Akarsu S, Biçer M, Tok M, Senkaya I. Are the early postoperative outcomes of coronary artery bypass grafting surgery in elderly women worse compared to men's? *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(3):191-196. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2016-0071>
12. Perera S, Aslam A, Stehli J, Kaye D, Layland J, Nicholls SJ, Cameron J, Zaman S. Gender differences in healthy lifestyle adherence following percutaneous coronary intervention for coronary artery disease. *Heart Lung Circ*. 2020;S1443-9506(20)30405-4. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.06.024>
13. Tarasova IV, Kupriyanova DS, Trubnikova OA., Barbarash OL. Computer-aided cognitive recovery in patients with cardiovascular diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russian). 2022;7(2): 102-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-2-102-111>

## Сведения об авторах

**Трубникова Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** разработка дизайна, интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.  
**ORCID:** 0000-0001-8260-8033

**Тарасова Ирина Валерьевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, написание рукописи, полная ответственность за содержание.  
**ORCID:** 0000-0002-6391-0170

**Сырова Ирина Даниловна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи, полная ответственность за содержание.  
**ORCID:** 0000-0003-4339-8680

**Кухарева Ирина Николаевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем

## Authors

**Prof. Olga A. Trubnikova**, MD, DSc, Head of the Laboratory for Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-8260-8033

**Prof. Irina V. Tarasova**, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-6391-0170

**Dr. Irina D. Syrova**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study, data analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-4339-8680

**Dr. Irina N. Kukhareva**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** data collection, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-6813-7017

сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-6813-7017

**Соснина Анастасия Сергеевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-8908-2070

**Куприянова Дарья Сергеевна**, младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-9750-5536

Статья поступила: 20.06.2024 г.

Поступила после доработки: 21.10.2024г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

**Dr. Anastasya S. Sosnina** MD, PhD, Researcher, Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** data collection, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-8908-2070

**Dr. Daria S. Kupriyanova**, MD, junior researcher, Research Assistant, Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** data collection, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-9750-5536

Received: 20.06.2024

Received in revised form: 21.10.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.1-89.444

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-68-81>

# ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРПЕНЕТРИРУЮЩИХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ФИБРИНА И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА В ПЕРСПЕКТИВЕ ТКАНЕВОЙ СОСУДИСТОЙ ИНЖЕНЕРИИ

МАТВЕЕВА В. Г.\*, РЕЗВОВА М. А., ГЛУШКОВА Т. В., СЕНОКОСОВА Е. А., ХАНОВА М. Ю., КРИВКИНА Е. О., ТОРГУНАКОВА Е. А., АНТОНОВА Л. В

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

## Резюме

**Цель.** В эксперименте *in vitro* изучить свойства IPN-гидрогеля фибрин/высокомолекулярный поливиниловый спирт с увеличенным количеством криоциклов и концентрации фибриногена для оценки перспективы его использования при создании протезов сосудов малого диаметра.

**Материалы и методы.** Изготовили однокомпонентные образцы гидрогелей фибрина, содержащего 40 и 50 мг/мл фибриногена; полимер поливинилового спирта (ПВС) (146000–186000 Да) 30 и 40 мг/мл; соответствующие группы образцов IPN-гидрогелей (фибрин 40 мг/мл и ПВС 30 мг/мл (Ф40П30), фибрин 40 мг/мл и ПВС 40 мг/мл (Ф40П40), фибрин 50 мг/мл и ПВС 30 мг/мл (Ф50П30), фибрин 50 мг/мл и ПВС 40 мг/мл (Ф50П40)). Полимеризацию ПВС проводили при 5 криоциклах.

Исследовали структурные свойства образцов методом СЭМ, гистологической окраски срезов гематоксилином и эозином, ИК-спектроскопией. Биологические свойства оценивали по жизнеспособности, плотности заселения и метаболической активности клеток на поверхно-

сти материалов. Физико-механические свойства образцов характеризовали прочностью на разрыв, относительным удлинением и модулем Юнга. Гемосовместимость материалов – контактной активацией тромбоцитов, процентом гемолиза эритроцитов.

**Результаты.** Методом последовательной полимеризации фибрина и высокомолекулярного ПВС получен IPN-гидрогель с равномерным распределением компонентов в толще и нижней поверхности, но преимущественным представлением ПВС в верхней части. Структурная неоднородность отразилась на биологических свойствах. Нижняя поверхность IPN-гидрогелей демонстрировала лучшую биосовместимость, по сравнению с верхней. Прочность IPN-гидрогелей повышалась при увеличении концентрации, молекулярной массы ПВС и количества криоциклов, однако показатели не достигали *a. mammaria*. Гидрогели не вызывали гемолиз и контактную активацию тромбоцитов.

**Заключение.** Техникой последовательной полимеризации фибрина и высокомолекулярного ПВС при пяти криоциклах получен двусторонний IPN-гидрогель с высокой биосовмес-

## Для цитирования:

Матвеева В. Г., Резцова М. А., Глушкова Т. В., Сенокосова Е. А., Ханова М. Ю., Кривкина Е. О., Торгунакова Е. А., Антонова Л. В. Характеристика интерпенетрирующих гидрогелей на основе фибрина и высокомолекулярного поливинилового спирта в перспективе тканевой сосудистой инженерии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 68-81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-68-81>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Матвеева Вера Геннадьевна, 650002, г. Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, 6, E-mail: [matveeva\\_vg@mail.ru](mailto:matveeva_vg@mail.ru)  
© Матвеева В. Г. и др.

тимостью на нижней стороне и улучшенной прочностью. Однако физико-механические характеристики IPN-гидрогеля уступали а. mamma, что требует новых решений.

**Ключевые слова:** IPN-гидрогели, протезы сосудов малого диаметра, прочность, биосовместимость, фибрин, поливиниловый спирт

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419–2022–0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

### ORIGINAL RESEARCH

## CHARACTERISTICS OF INTERPENETRATING HYDROGELS BASED ON FIBRIN AND HIGH MOLECULAR WEIGHT POLYVINYL ALCOHOL

VERA G. MATVEEVA\*, MARIA A. REZVOVA, TATYANA V. GLUSHKOVA, EVGENIA A. SENOKOSOVA, MARIAM YU. KHANOVA, EVGENIA O. KRIVKINA, EVGENIA A. TORGUNAKOVA, LARISA V. ANTONOVA

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

### Abstract

**Aim.** In an in vitro experiment, to study the properties of the IPN hydrogel fibrin/high-molecular polyvinyl alcohol with an increased number of cryocycles and fibrinogen concentrations to assess the prospects for its use in the creation of small-diameter vascular prostheses.

**Materials and Methods.** One-component samples of fibrin hydrogels containing 40 and 50 mg/ml fibrinogen, PVA polymer (146000–186000 Da) 30 and 40 mg/ml and the corresponding groups of IPN hydrogel samples were polymerized: fibrin 40 mg/ml and PVA 30 mg/ml (F40P30), fibrin 40 mg/ml and PVA 40 mg/ml (F40P40), fibrin 50 mg/ml and PVA 30 mg/ml (F50P30), fibrin 50 mg/ml and PVA 40 mg/ml (F50P40). PVA was cryostructured for 5 cycles.

The structural properties of the samples were studied using SEM, histological staining of sections with hematoxylin and eosin, and IR spectroscopy. Biological properties were assessed by the viability, number and metabolic activity of cells

colonized on the materials. The physical and mechanical properties of the samples were characterized by tensile strength, relative elongation and Young's modulus. The hemocompatibility of materials was assessed by contact activation of platelets and the percentage of erythrocyte hemolysis.

**Results.** Sequential polymerization of fibrin and high-molecular-weight PVA produced an IPN hydrogel with a uniform distribution of components in the thickness and lower surface, but a predominant presence of PVA on the upper surface. The structural heterogeneity of the material affected the biological properties. The lower surface of IPN hydrogels showed higher biocompatibility compared to the upper surface.

The strength of IPN hydrogels increased with increasing PVA molecular weight, concentration and number of cryocycles, but did not reach a mamma. Hydrogels do not hemolyze red blood cells and do not activate platelets.

**Conclusion.** Using a technique of sequential polymerization of fibrin and high molecular weight

◀ English

#### For citation:

Vera G. Matveeva, Maria A. Rezvova, Tatyana V. Glushkova, Evgenia A. Senokosova, Mariam Yu. Khanova, Evgenia O. Krivkina, Evgenia A. Torgunakova, Larisa V. Antonova. Characteristics of interpenetrating hydrogels based on fibrin and high molecular weight polyvinyl alcohol. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 68–81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-68-81>

#### \*Corresponding author:

Dr. Vera G. Matveeva, 6, Academician Leonid Barbarash Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation,  
© Vera G. Matveeva, et al.

PVA over five cryocycles, a double-sided IPN hydrogel with high biocompatibility on the lower side and improved strength was obtained. However, the physical and mechanical characteristics of IPN hydrogel were weaker than *a. mammaria*, which requires new solutions.

**Keywords:** IPN hydrogels, small-diameter vessel prostheses, strength, biocompatibility, fibrin, polyvinyl alcohol.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

The study was carried out on the fundamental topic of the Research Institute of CPSSZ No. 0419-2022-0001 «Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treating diseases of the cardiovascular system based on personalized pharmacotherapy, the introduction of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered implants».

**Введение**

Сочетание благоприятных биомиметических свойств фибрина и прочностных свойств поливинилового спирта (ПВС) в составе IPN-гидрогелей с возможностью полимеризации без использования токсических веществ, делает это направление интересными для изучения. В отличие от имеющихся работ получения IPN-гидрогелей на основе фибрина и ПВС с использованием фотоинициатора, мы исследуем возможность «чистой» полимеризации ПВС методом криоструктурирования.

Ранее мы получили IPN-гидрогель на основе фибрина и ПВС с улучшенными биологическими характеристиками по сравнению с ПВС, не склонный к усадке, но значительно уступающий по прочности *a. mammaria*. В данной работе была увеличена молекулярная масса ПВС и количество криоциклов, что повысило биосовместимость и прочность материала. Тем не менее прочностные свойства IPN-гидрогелей все еще не достигали *a. mammaria*, что требует новых решений и дальнейших исследований.

Проблема отсутствия на рынке эффективных протезов сосудов малого диаметра актуализирует исследования в этом направлении. Среди многообразия подходов к созданию протезов сосудов малого диаметра, наилучшие результаты получены в случае имитации структуры и функции сосудистой стенки [1]. Комбинация полимеров в составе гибридных гидрогелей с взаимопроницающей/интерпенетрирующей полимерной сетью (IPN-гидрогелей) позволяет сочетать благоприятные свойства каждого из компонентов и компенсировать недостатки [2]. Классические гидрогели с превосходной биосовместимостью и биологической активностью представляют собой белки внеклеточного матрикса (БВМ) [3]. Они являются многообещающими кандидатами в области тканевых имплантатов благодаря

их способности имитировать ключевые биохимические факторы необходимые для регенерации тканей. Фибрин играет важную роль в гемостазе, стимулирует заживление ран благодаря последовательному высвобождению ростовых факторов, способствует ангиогенезу, может выступать в качестве временной матрицы, но его низкая механическая прочность и модуль упругости, а также склонность к усадке ограничивает его использование в тканевой инженерии [4, 5]. Сочетание благоприятных биомиметических свойств фибрина и прочностных ПВС в составе IPN-гидрогелей, при возможности полимеризации без использования токсических веществ, делает это направление интересным для исследования. В отличие от имеющихся работ получения IPN-гидрогелей на основе фибрина и ПВС для нужд тканевой инженерии методом фотополимеризации с использованием фотоинициатора [6, 7], нами изучается возможность «чистой» полимеризации ПВС методом криоструктурирования. Мы полагаем, что ПВС в составе IPN-гидрогелей придаст недостающие каркасные и прочностные свойства фибрину, а фибрин улучшит биологические свойства ПВС, что позволит использовать данный IPN-гидрогель при создании протезов сосудов малого диаметра.

В предыдущей работе мы получили IPN-гидрогель на основе фибрина и ПВС с улучшенными биологическими характеристиками, по сравнению с ПВС, не склонный к усадке, но значительно уступающий по прочности *a. mammaria* [8]. Мы предположили, что увеличение молекулярной массы с 89 000-98 000 до 146 000-186 000, а также количество циклов криоструктурирования с 3 до 5, поможет улучшить прочность IPN-гидрогеля и сохранит благоприятную биосовместимость материала.

Опыт последовательной полимеризации фибрина и ПВС показал, что в растворе линейно-

го ПВС большой вязкости (60 мг/мл) сеть фибрина формируется отдельными глыбками и не распределяется равномерно [8]. Мы использовали концентрации ПВС 30 и 40 мг/мл, поскольку при одинаковой концентрации раствор высокомолекулярного линейного ПВС более вязкий, чем среднемолекулярный. С целью увеличения количества сайтов клеточной адгезии на поверхности IPN-гидрогеля исходные концентрации фибриногена в преципитате были увеличены до 40 и 50 мг/мл.

## Цель исследования

В эксперименте *in vitro* изучить свойства IPN-гидрогеля фибрин/высокомолекулярный поливиниловый спирт с увеличенным количеством криоциклов и концентрации фибриногена для оценки перспективы его использования при создании протезов сосудов малого диаметра.

## Материалы и методы

Кровь у доноров забирали в пробирки с 3,8% цитратом натрия, центрифугировали при 1500 G 20 мин. Преципитат выделяли методом этаноловой преципитации с низким содержанием этанола [9]. Концентрацию фибриногена в преципитате регулировали внесением Нересбуфера на NaCl.

Для получения высокомолекулярного полимера использовали ПВС молекулярной массой 146 000–186 000, степенью гидролиза ацетатных групп >99% (Sigma-Aldrich, США). Линейный полимер ПВС растворяли в дистиллированной воде при температуре 90–100 °C до получения прозрачного раствора с концентрацией 120 мг/мл.

*Приготовление образцов IPN-гидрогеля фибрина и ПВС*

В раствор линейного ПВС 120 мг/мл вносили 0,9 %  $\text{CaCl}_2$  с апротинином и тщательно перемешивали. Соотношение компонентов подбирали с учетом получения концентраций ПВС 60 и 80 мг/мл,  $\text{CaCl}_2$  0,225 %. Отдельно разводили преципитат до концентрации фибриногена 80 и 100 мг/мл. Далее в раствор преципитата вносили ПВС в соотношении 1:1, тщательно перемешивали, заливали в форму и оставляли при 37 °C для полимеризации фибрина. В итоге были получены следующие группы образцов IPN-гидрогелей:

фибрин 40 мг/мл, ПВС 30 мг/мл (Ф40П30)  
фибрин 40 мг/мл, ПВС 40 мг/мл (Ф40П40)  
фибрин 50 мг/мл, ПВС 30 мг/мл (Ф50П30)

фибрин 50 мг/мл, ПВС 40 мг/мл (Ф50П40)

Дальнейшее криоструктурирование ПВС проводили путем заморозки образцов до –40 °C на 20 часов, после чего выполняли градиентную разморозку при –4 °C с экспозицией 8 часов и оттаивание при +6 °C. Циклы замораживания-оттаивания повторяли пять раз.

*Приготовление контрольных образцов фибрина*

В качестве групп контроля использовали гидрогели фибрина 50 мг/мл (Ф50) и 40 мг/мл (Ф40), для этого концентрацию фибриногена в преципитате доводили до 100 или 80 мг/мл, далее в соотношении 1:1 вносили раствор  $\text{CaCl}_2$  0,225% с апротинином (Фирма Фермент, Россия), перемешивали, заливали в форму и оставляли для полимеризации.

*Приготовление контрольных образцов ПВС*

Раствор линейного ПВС готовили, как описано выше, доводили концентрацию ПВС до 30 мг/мл (П30) и 40 мг/мл (П40) с последующим криоструктурированием. Циклы замораживания и оттаивания контрольных образцов фибрина и ПВС выполняли вместе с образцами IPN-гидрогелей.

**Изучение структуры гидрогелей**

*Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ)*

Образцы в течение суток фиксировали в 1 % растворе глутарового альдегида (Sigma-Aldrich, США), отмывали в растворе фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (Gibco, США) и далее в дистиллированной воде в течение суток. После этого образцы замораживали при –80 °C и лиофилизировали в установке Freezezone 2.5 (Labconco, США) при температуре –40 °C и давлении <0,133 мбар. Для визуализации внутренней структуры лиофилизированные образцы погружали в жидкий азот и ломали. Методом ионного распыления на поверхность разлома наносили токопроводящее (Au/Pd) покрытие толщиной 12 нм. Структуру оценивали на микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ в режиме вторичных электронов.

*Гистологическая окраска срезов гематоксилином и эозином*

Образцы гидрогелей фиксировали в 10 % забуференном формалине (BioVitrum, Россия), далее в 2 % глутаровом альдегиде, дегидратировали, пропитывали и заливали парафином Гистомикс (БиоВитрум, Россия). Из парафиновых блоков с помощью микротомы HM 325

(Thermo Scientific, США) изготавливали поперечные срезы толщиной 8 мкм, помещали на стекла, депарафинизировали и дегидратировали. Образцы последовательно окрашивали раствором гематоксилина Гарриса (BioVitrum, Россия) 15 минут и далее раствором эозина (Био-Витрум, Россия) 30 сек. Далее образцы промывали водой, дегидратировали в серии спиртов, просветляли в ксилоле и заключали в монтирующую среду (BioVitrum, Россия) под покровное стекло. Образцы оценивали методом световой микроскопии на микроскопе AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия).

*Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье (ИК-спектроскопия)*

Предварительно образцы ( $n = 3$ ) из каждой группы лиофилизировали. Химическую структуру полученных гидрогелей характеризовали с помощью инфракрасной спектроскопии с нарушенным полным внутренним отражением (Tensor 27, Bruker, США) с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения MIRacle (PIKE Technologies, США) на кристалле ZnSe. Исследование проводили в спектре в диапазоне  $400\text{--}3\,700\text{ см}^{-1}$  с разрешением  $2\text{ см}^{-1}$ .

#### **Изучение механических свойств IPN-гидрогелей**

Образцы на исследование готовили на вырубном прессе ZCP 020 (Zwick/Roell, Германия) с использованием ножа специальной формы. Образцы увлажняли, механические свойства тестировали на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия) при температуре  $37^\circ\text{C}$  с использованием датчика номинальной силы 50 Н. Предел прочности определяли по максимальному напряжению при растяжении (МПа), упруго-деформативные свойства – по относительному удлинению до начала разрушения (%), модуль Юнга (МПа) определяли в пределах малых деформаций. В качестве сравнения использовали образцы внутренней грудной артерии человека (*a. mammaria*), которая остается «золотым стандартом» для имплантации при коронарном шунтировании.

*Оценка гемосовместимости образцов*

В соответствии с требованиями к медицинским изделиям, контактирующим с кровью (ГОСТ Р ИСО 10993.4), мы оценили степень агрегации тромбоцитов и степень гемолиза после контакта крови с образцами.

#### **Агрегация тромбоцитов**

Донорскую кровь забирали с добавлением цитрата натрия 3,8 % (Химсервис, Россия) в соотношении 9:1 (кровь:цитрат). Из части крови готовили обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП), для этого цитратную кровь центрифугировали при  $150\text{--}200\text{ g}$  в течение 10 минут при комнатной температуре ( $18\text{--}25^\circ\text{C}$ ). Бедную тромбоцитами плазму (БТП) получали центрифугированием цитратной крови в течение 20 минут при  $2500\text{ G}$  и далее использовали для калибровки прибора. Положительным контролем в настоящем исследовании служила интактная ОТП. Время контакта исследуемых образцов с ОТП составило 3 минуты. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали аденозин  $5'$ -дифосфат (Ренам, Россия), в конечной концентрации  $20\text{ мкмоль/л}$ . Измерение степени агрегации проводили на полуавтоматическом 4-канальном анализаторе агрегации тромбоцитов АРАСТ 4004 (LABiТес, Германия). Интенсивность агрегации через 5 мин измерения выражали значениями максимального процента агрегации.

*Оценка степени гемолиза эритроцитов*

Для анализа использовали свежую донорскую кровь с добавлением 3,8% раствора цитрата натрия (Химсервис, Россия). Исследуемые образцы нарезали прямоугольниками размером  $2,5\text{ см}$  на  $5\text{ см}$  ( $n = 10$  штук для каждого вида исследуемого материала), помещали в бюксы, добавляли по  $5\text{ мл}$  физиологического раствора и ставили на шейкер в термостат при  $37^\circ\text{C}$  на 2 часа. В качестве отрицательного контроля использовали физиологический раствор, дистиллированная вода соответственно для положительного контроля. После инкубации в термостате в каждый бюкс добавляли  $100\text{ мкл}$  цитратной крови, перемешивали и выдерживали при  $37^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После инкубации вынимали образцы, отбирали содержимое бюксов в пробирки и центрифугировали в течение 10 минут при  $2000\text{ об/мин}$  для осаждения эритроцитов. Оптическую плотность (ОП) полученных растворов измеряли при длине волны  $545\text{ нм}$  на спектрофотометре GENESYS 6 (Thermo Scientific, США). Степень гемолиза определяли по формуле:

$$\Gamma\% = \frac{(D_t - D_{ne})}{(D_{pe} - D)} \times 100\%,$$

где  $\Gamma\%$  – процент гемолиза эритроцитов,  
 $D_t$  – ОП пробы с исследуемым образцом,  
 $D_{ne}$  – ОП отрицательного контроля (пробы с физиологическим раствором),

$D_{pe}$  – ОП положительного контроля (100 % гемолиз), (пробы с дистиллированной водой).

### Изучение биологических свойств

Тестирование биологических свойств гидрогелей выполняли на культуре гибридомы эндотелиальных клеток пупочной вены человека EA hy926. Для этого образцы в стерильных условиях заливали в лунки 24-луночного планшета ( $n = 6$ ), формировали гидрогели, как описано выше. Часть образцов IPN-гидрогелей отделяли от формы, переворачивали нижней стороной вверх. Поверхности подготовленных образцов заселяли клетками по 30 тыс. клеток/лунку и культивировали 72 часа в  $CO_2$ -инкубаторе при 5 %  $CO_2$  и температуре 37 °C.

### Оценка жизнеспособности клеток

Клетки окрашивали ядерными красителями Hoechst 33342 10 мкг/мл (Sigma Aldrich, США) в течение 10 минут и этидиум бромидом 30 мкг/мл (Sigma Aldrich, США) в течение 1 минуты. Подсчёт мертвых клеток (ядра окрашены этидиум бромидом) и общего количества клеток (ядра окрашены Hoechst) на образцах и культуральном пластике производили на инвертированном микроскопе Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия) в 5 случайных полях зрения с каждого повтора ( $n = 3$ ).

$$OM = \frac{AM \times 100\%}{AA},$$

$$OЖ = OM - 100\%,$$

где

OM – относительное количество мертвых клеток (%),

AM – абсолютное количество мертвых клеток,

AA – абсолютное количество всех адгезированных клеток,

OЖ – относительное количество живых клеток (%).

Данный метод использовали для подсчета количества клеток на  $mm^2$  поверхности.

### Оценка метаболической активности

Метаболическую активность оценивали колориметрическим методом с использованием набора Cell Cytotoxicity Assay Kit Colorimetric (absam, Англия). В лунки с образцами вносили реактив в рабочей концентрации (1:5 с питательной средой), инкубировали 3 часа при 37 °C. После этого по 200 мкл реактива из лунок с образцами переносили в лунки 96-луночного планшета и измеряли оптическую плотность

на двух длинах волн 570 нм и 605 нм на спектрофотометре Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific, США). Расчет метаболической активности клеток проводили по формуле:

$$MA = R_{оп} - R_0$$

где MA – метаболическая активность клеток (УЕ),

R – отношение оптической плотности (ОП) при длине волны 570 нм к ОП при длине волны 605 нм ( $OP_{570}/OP_{605}$ ),

оп – опытный образец,

0 – «нулевая» проба без клеток, содержащая реактив в рабочей концентрации.

### Статистическая обработка данных

Статистическую и графическую обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Характер распределения данных в выборках оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные данные будут представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартиля (Median (Q1; Q3)). Достоверность различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение между несколькими группами проводили методом ANOVA с коррекцией результатов на множественность сравнения методом FDR. Статистическую значимость регистрировали при  $p < 0,05$  во всех тестах.

## Результаты

### Структура гидрогелей

На разломах фибрин демонстрировал волокнистую структуру, тогда как полимерам ПВС соответствовала слоисто-ячеистая (**рисунок 1 А**).

Выполнено измерение диаметра пор различных образцов. Показано, что в образцах фибрина (Ф40 и Ф50) размер пор был самый большой, в ПВС (П30 и П40) – поры меньшего диаметра, и самые мелкие поры в IPN-гидрогелях (**таблица 1**),

Несмотря на хорошую визуализацию, на фотграфиях IPN-гидрогелей со сканирующего электронного микроскопа невозможно достоверно отличить структуры фибрина и ПВС.

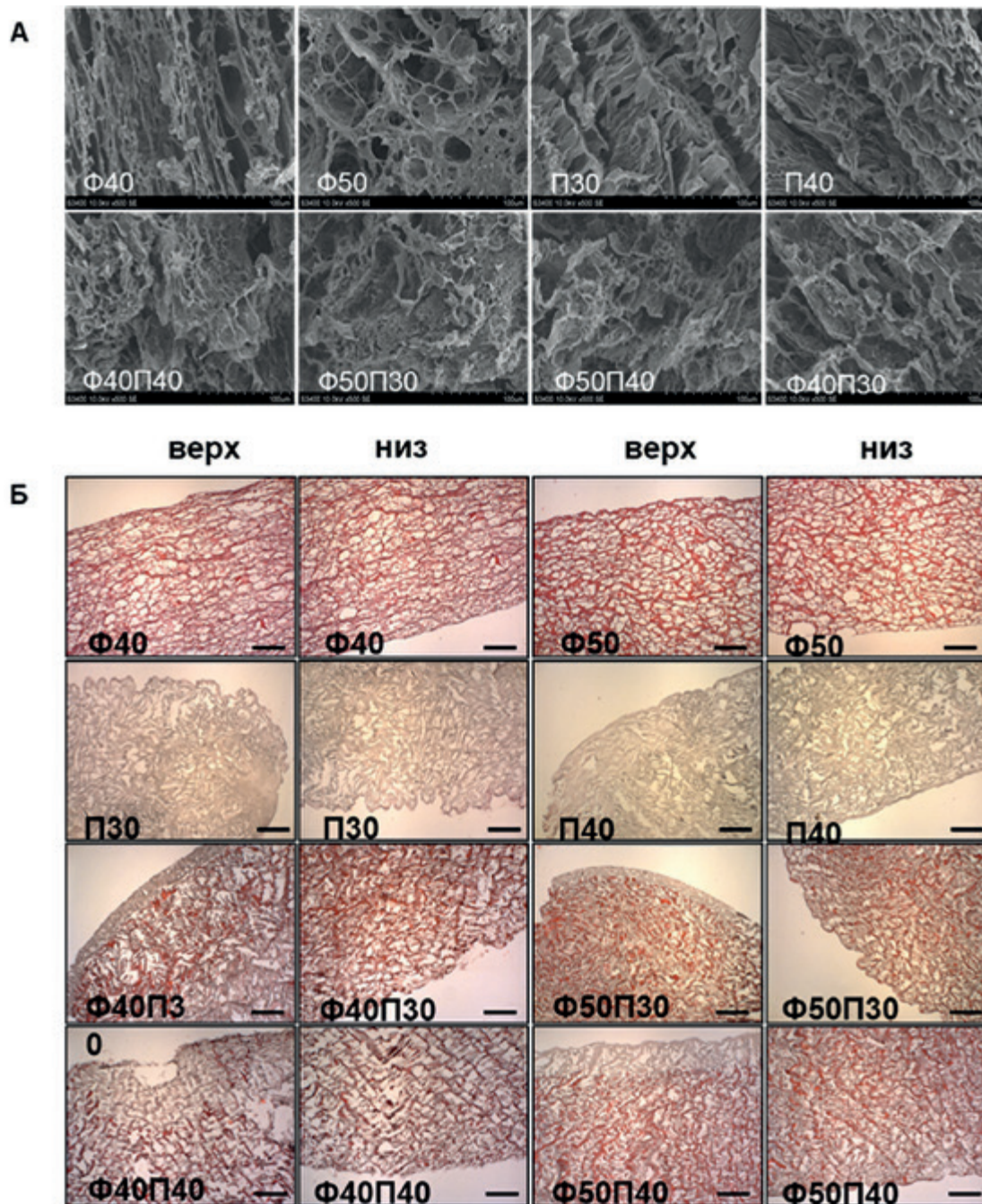
Гистологическая окраска гематоксилином и эозином визуально разделяла компоненты IPN-гидрогеля. Волокна фибрина окрашивались в ярко-красный цвет, а структуры ПВС – в светло-фиолетовый, что позволяло оценить равномерность их распределения (**рисунок 1 Б**). Структура верхней части IPN-гидрогелей отли-

**Рисунок 1.**

А. Фотографии разлома образцов (СЭМ, ув. х500). Б. Поперечный срез образцов (Окраска гематоксилином и эозином, световая микроскопия). ПВС имеет бледно-фиолетовый цвет, фибрин – ярко красный.

**Figure 1.**

А. Photographs of the fracture of samples (SEM, uv. x500). Б. Cross-section of samples (Staining with hematoxylin and eosin, light microscopy). PVS has a pale purple color, fibrin is bright red.



Условные обозначения в данном рисунке и далее: Φ40 и Φ50 – фибрин с концентрацией фибриногена 40 и 50 мг/мл, П30 и 40 – поливиниловый спирт с концентрацией 30 и 40 мг/мл, IPN – гидрогель с взаимопроникающей полимерной сетью, содержащий указанные компоненты соответствующей концентрации.

Symbols in this figure and below: F40 and F50 – fibrin with fibrinogen concentration of 40 and 50 mg/ml, P30 and 40 – polyvinyl alcohol with a concentration of 30 and 40 mg/ml, IPN – hydrogel with an interpenetrating polymer network containing these components of the appropriate concentration.

**Таблица 1.**

Размер пор образцов на СЭМ (мкм; медиана (25; 75 процентиль))

**Table 1.**

Pore size of samples per SEM (μm; median (25; 75 percentile))

| Φ40/F40                 | Φ50/F50                   | П30/P30                        | П40/P40                   | Φ40П30/<br>F40/P30         | Φ40П40/<br>F40/P40         | Φ50П30/<br>F50/P30         | Φ50П40/<br>F50/P40         |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 119,20<br>78,12; 157,11 | 91,55<br>55,89;<br>101,70 | *<br>15,22;<br>12,82;<br>24,30 | *<br>11,40<br>10,9; 19,11 | */**<br>3,19<br>2,53; 6,05 | */**<br>3,44<br>2,24; 7,49 | */**<br>1,85<br>1,49; 2,93 | */**<br>2,75<br>1,62; 3,59 |

Примечания: \* $p < 0,05$  по сравнению с фибриновыми матрицами (Φ40, Φ50), \*\* $p < 0,05$  по сравнению с поливиниловыми матрицами (П30, П40)

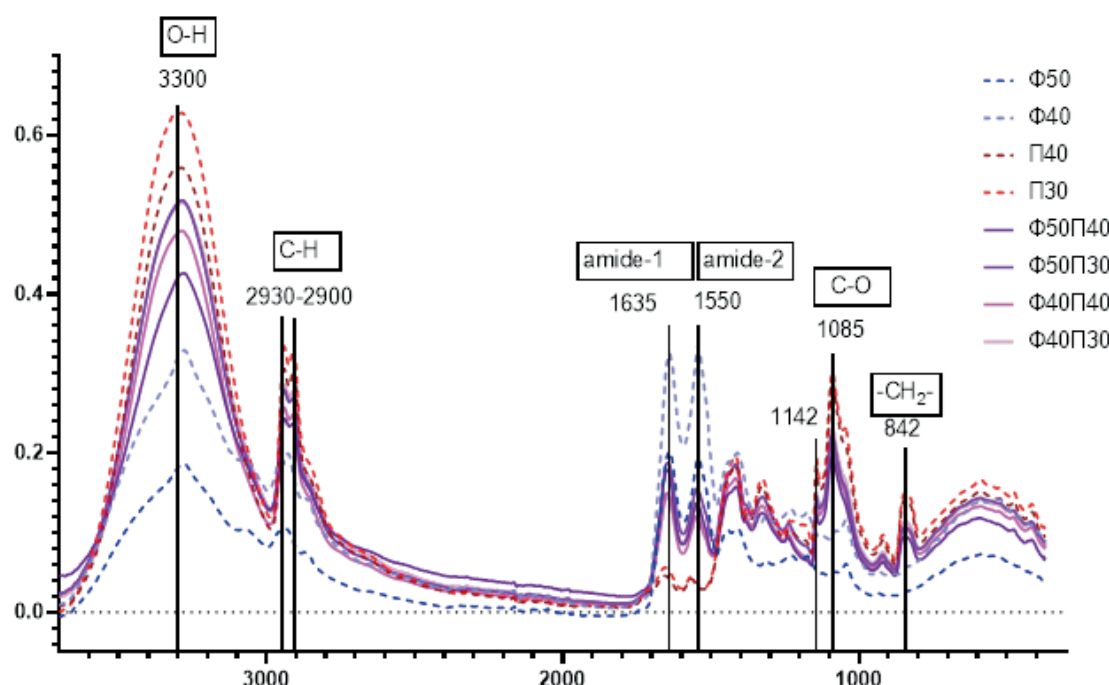
Notes: \* $p < 0,05$  compared to fibrin matrices (F40 and F50), \*\* $p < 0,05$  compared to PVS (P30 and P40).

чалась от нижней и толщи. В верхней части содержался слой ПВС с минимальным количеством фибрина, а толща и нижний слой состояли из равномерно распределенных компонентов фибрина и ПВС (**рисунок 1 Б**).

#### ИК- спектроскопия

FTIR-спектры поверхности фибрина содержали полосы, типичные для амидной связи белковой структуры (**рисунок 2**), а именно:  $1635\text{ см}^{-1}$  (амид I, обусловлена растяжением связи C-H карбонильной группы),  $1550\text{ см}^{-1}$  (амид II, обусловлена деформационными колебаниями связи N-H и растяжением связи C-N) [10, 11]. Характерные пики поглощения валент-

ных колебаний связи O-H меж- и внутримолекулярных водородных связей отмечены при  $3300\text{ см}^{-1}$  в спектрах ПВС, полосы дублировались и в спектрах IPN-композитных структур. Также в обоих спектрах (ПВС и IPN-гидрогелей) обнаружены полосы валентных колебаний C-H алкильных групп в области  $2930\text{--}2900\text{ см}^{-1}$  и растяжения C-O-связи гидроксильной группы при  $1085\text{ см}^{-1}$  [12, 13]. Полоса при  $1142\text{ см}^{-1}$ , обусловленная симметричным валентным колебанием (C-C) в кристаллических областях полимера, присутствовала на спектрах криогелей чистого ПВС и IPN-гидрогелей. Вибрация на частоте  $842\text{ см}^{-1}$  относится к балансу  $-\text{CH}_2-$  основной цепи полимера ПВС.



**Рисунок 2.** Спектры поглощения на поверхности образцов (метод инфракрасной спектроскопии)

**Figure 2.** Absorption spectra on the surface of samples (infrared spectroscopy method)

#### Биологические свойства образцов

Высокие показатели жизнеспособности, метаболической активности и количества клеток на  $\text{мм}^2$  (плотность заселения) в контрольной группе на культуральном пластике не различались с показателями на фибрине (**рисунок 3**). При этом жизнеспособность на нижней стороне IPN-гидрогелей была сравнима с жизнеспособностью на фибрине.

ПВС 30 и 40  $\text{мг/мл}$  и верхняя сторона IPN-гидрогелей, за исключением Ф50П40, демонстрировали низкую метаболическую активность, количество адгезированных и жизнеспособных клеток, по сравнению с контролем, фибрином и нижней стороной IPN-гидрогелей.

Сравнение биологических свойств различных поверхностей IPN-гидрогелей показало

значительно лучшие показатели для нижней стороны, по сравнению с верхней. Так, жизнеспособность, плотность заселения и метаболическая активность клеток на нижней поверхности IPN-гидрогелей была значительно выше, по сравнению с верхней. Исключение составило лишь количество клеток на верхней стороне IPN-гидрогелей Ф50П40, показатели которой были выше и статистически не различались с нижней стороной (**рисунок 3**).

#### Гемосовместимость

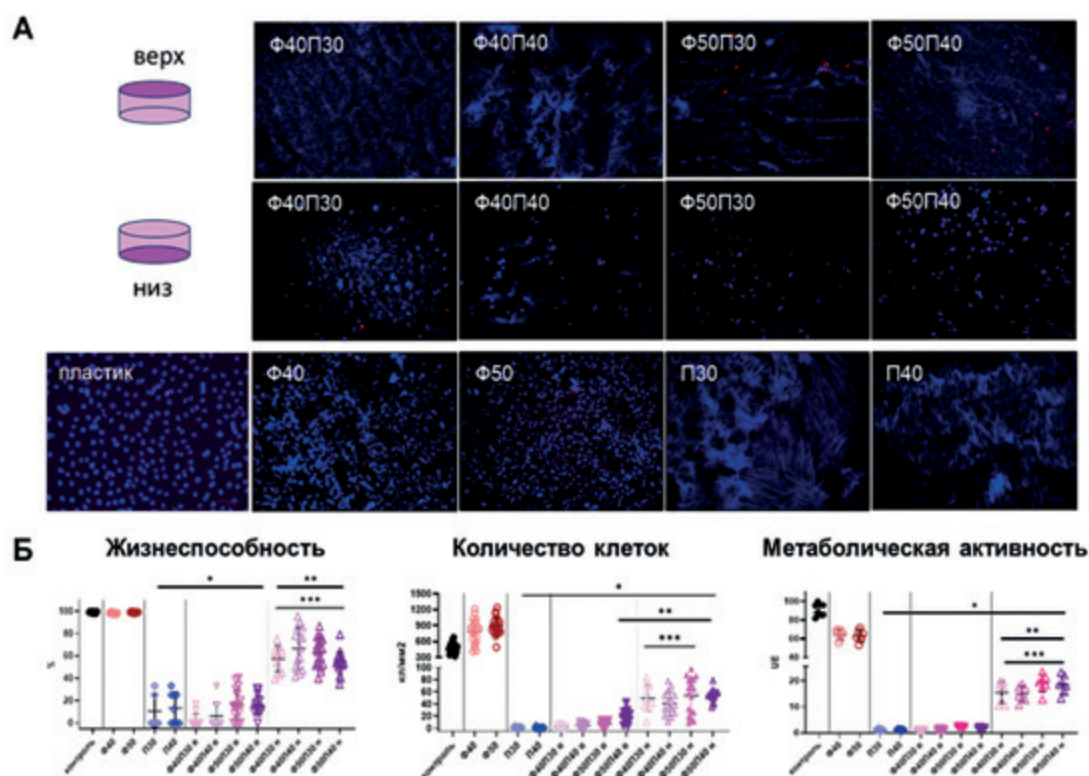
Степень гемолиза эритроцитов при контакте со всеми вариантами образцов составили менее 1 % (данные не приводятся), что указывает на отсутствие повреждающего влияния на эритроциты.

Рисунок 3.

А. Фотографии жизнеспособности клеток на различных матрицах (флуоресцентная микроскопия, об. x20). Для IPN-гидрогелей заселение клетками выполняли на верхнюю и нижнюю поверхность. Б. Графическое представление показателей биосовместимости гидрогелей.

Figure 3.

A. Photographs of cell viability on different matrices (fluorescence microscopy, vol. x20). For IPN hydrogels, cell colonization was performed on the upper and lower surfaces. B. Graphical representation of hydrogel biocompatibility indicators.



Примечания: \* –  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем на стекле и фибрине (Ф40 и Ф50);  
\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с ПВС (П30 и П40),  
\*\*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с верхней стороной соответствующего IPN-гидрогеля.

Notes: \* –  $p < 0.05$  compared to the control on glass and fibrin (F40 and F50),  
\*\* –  $p < 0.05$  compared to PVS (P30 and P40),  
\*\*\* –  $p < 0.05$  compared to the upper side of the corresponding IPN-hydrogel.

Тест агрегации тромбоцитов не зарегистрировал значимой контактной активации тромбоцитов на поверхности гидрогелей (таблица 2). Нами не обнаружено статистически различий в основных показателях агрегатограммы (максимальный процент агрегации, время достижения

максимума агрегации, площадь под кривой и др.) в интактной ОТП и ОТП после инкубации с образцами гидрогелей различных групп.

Физико-механические свойства

Таблица 2.

Максимальный процент агрегации тромбоцитов интактной плазмы (контроль) и после инкубации с образцами гидрогелей

Table 2.

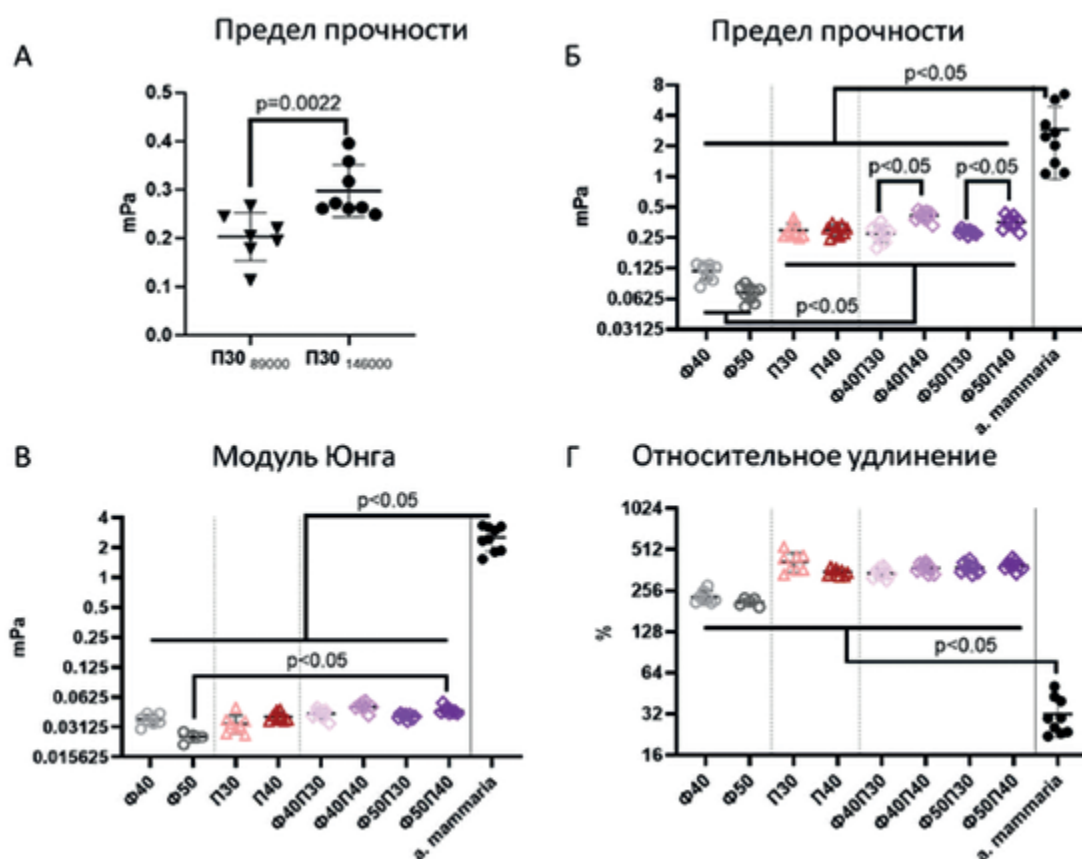
Maximum percentage of platelet aggregation of intact plasma (control) and after incubation with hydrogel samples

| Матрица<br>The matrix               | Максимальная агрегация (%)<br>Maximum percentage of platelet aggregation | Время максимальной агрегации (сек)<br>Maximum aggregation time (sec) | Площадь под кривой (%)<br>Area under the curve (%) |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Контроль<br>Intact plasma (control) | 87,6 (83,1; 92,7)                                                        | 206,2 (200,8; 221,2)                                                 | 72,7 (69,2; 78,3)                                  |
| Ф40/Ф40                             | 83,6 (79,5; 87,6)                                                        | 198,2 (183,2; 205,5)                                                 | 71,7 (65,1; 73,2)                                  |
| Ф50/Ф50                             | 91,9 (86,9-95,6)                                                         | 202,2 (199,5; 210,0)                                                 | 73,1 (70,3; 79,1)                                  |
| П30/П30                             | 85,7 (83,0; 94,2)                                                        | 201,7 (192,2; 206,2)                                                 | 69,3 (62,1; 71,0)                                  |
| П40/П40                             | 85,8 (87,3; 88,4)                                                        | 200,2 (178,2; 207,2)                                                 | 69,5 (68,7; 72,3)                                  |
| Ф40П30/Ф40П30                       | 91,9 (88,8; 93,4)                                                        | 205,5 (201,2; 210,2)                                                 | 76,2 (75,9; 79,2)                                  |
| Ф40П40/Ф40П40                       | 90,7 (89,4; 98,0)                                                        | 201,1 (188,5; 209,2)                                                 | 78,1 (75,5; 80,1)                                  |
| Ф50П30/Ф50П30                       | 90,5 (88,8; 91,9)                                                        | 203,5 (190,2; 213,2)                                                 | 76,6 (75,7; 78,3)                                  |
| Ф50П40/Ф50П40                       | 92,5 (89,9; 95,0)                                                        | 204,9 (200,4; 210,2)                                                 | 75,9 (74,8; 80,1)                                  |

Образцы ПВС молекулярной массой 146 000-186 000, концентрацией 30 мг/мл, прошедшие пять циклов криоструктурирования, обладали большей прочностью на разрыв, по сравнению с аналогичными образцами ПВС 89000-98000 и тремя циклами криоструктурирования (0,268

(0,261-0,348) мПа и 0,204 (0,178-0,244) мПа соответственно) (рисунок 4 А).

Прочность IPN-гидрогелей формировалась в основном за счет ПВС. Так, прочность на разрыв IPN-гидрогелей, содержащих одинаковую концентрацию фибриногена, но более высо-

**Рисунок 4.**

А. Сравнение прочности образцов полимера ПВС 89000-98000 Да, прошедшего три цикла криоструктурирования, и ПВС 146000-186000 Да с пятью циклами криоструктурирования. Б – Г. Сравнение физико-механических свойств образцов IPN-гидрогелей высокомолекулярный ПВС/фибрин и их компонентов.

**Figure 4.**

А. Comparison of the strength of samples of polymer PVS 89000-98000 Da, which has undergone three cycles of cryostructuring, and PVS 146000-186000 Da with five cycles of cryostructuring. B – D. Comparison of physical and mechanical properties of samples of IPN-hydrogels high-molecular PVA/fibrin and their components.

кие концентрации ПВС была выше, чем аналогичных образцов с более низкой концентрацией ПВС (Ф40П30 и Ф40П40, Ф50П30 и Ф40П40) (рисунок 4 Б). Тем не менее прочностные свойства ПВС оставались неудовлетворительными, по сравнению с a. mammaria (рисунок 4 Б-Г).

## Обсуждение

Ограничение широкого использования фибринсодержащих матриц в тканевой инженерии связано с низкой прочностью этого материала и склонностью к усадке. Одно из решений связано с включением в состав таких матриц прочного, каркасного полимера. Композитные каркасы с фибрином показали большой потенциал в создании лоскутов для закрытия кожных дефектов, инженерии костной и хрящевой ткани, сердечно-сосудистой тканевой инженерии, регенеративной медицине [14].

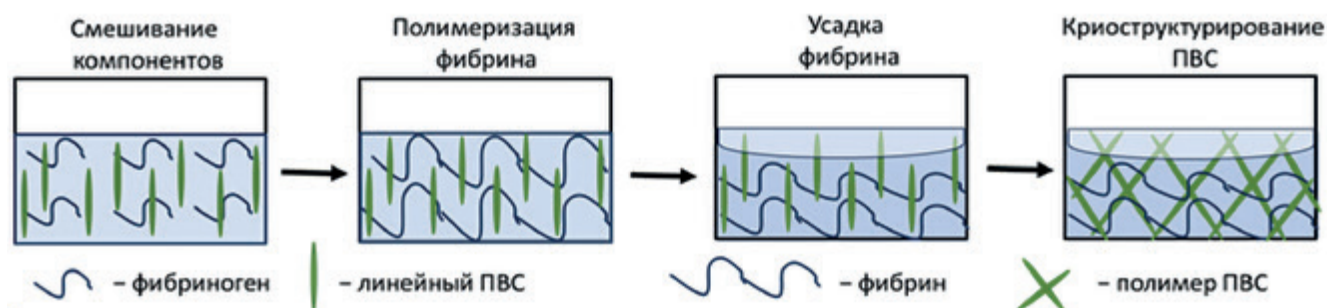
ПВС демонстрирует хорошие механические свойства, способность имитировать натуральные ткани, поддерживать влажную среду и создавать благоприятные условия для миграции, пролиферации и регенерации тканей клеток [15]. Bidault L. и коллеги показали, что модуль упругости (метилакрилатного)-ПВС-фибрина-IPN способен увеличиваться в 3–50 раз,

по сравнению с гелями чистого фибрина [6]. Тем не менее на этом варианте IPN-гидрогеля отсутствовала пролиферация фибробластов человека. В 2015 году та же исследовательская группа улучшила биосовместимость материала путем введения в IPN-гидрогель фибрин-ПВС (метилакрилатного) сывороточного альбумина [7]. В данных работах гелеобразование ПВС, предварительно модифицированного с помощью метакрилатных групп, выполнено фотополимеризацией. Этот метод предполагает использование токсичного фотоинициатора. В своей работе считаем преимуществом применение «чистых» технологий синтеза IPN-гидрогеля, исключающих использование токсичных реагентов при полимеризации, поскольку после полимеризации гидрогеля формируется пористая структура с высоким содержанием жидкой фазы, из которой сложно или практически невозможно полностью удалить токсичные вещества. Присутствие токсичных веществ в материале нивелирует благоприятное влияние фибрина на клеточную жизнедеятельность и снижает его биосовместимость [16].

Криоструктурирование, как вариант полимеризации ПВС, является «чистой» технологией и соответствует современным требованиям

для потенциального производства компонентов медицинских изделий. Ранее нами при использовании «чистой» технологии был получен IPN-гидрогель фибрин/ПВС способный сохранять форму и отсутствием усадки, однако прочностные свойства оставались неудовлетворительными [8]. Один из способов повышения прочности полимера ПВС связан с увеличением его концентрации и, соответственно, вязкости исходного раствора для криоструктурирования. Ограничение данного подхода связано с невозможностью фибрина формировать равномерную сеть в растворах ПВС высокой вязкости. В диапазоне выбранных концентраций высокомолекулярного ПВС 30 и 40 мг/мл формировалась полноценная фибриновая сеть. Гисто-

логическое исследование поперечных срезов IPN-гидрогелей показало, что фибрин и ПВС равномерно распределялись в толще матрицы, однако верхний слой содержал, в основном, структуры ПВС. Возможная причина перераспределения компонентов верхнего слоя в пользу ПВС может быть связана с последовательностью процесса полимеризации и склонностью фибрина к усадке. Мы полагаем, что первоначально под действием тромбина и  $\text{CaCl}_2$  формировались волокна фибрина, которые давали усадку по свободному верхнему краю и опускались ниже уровня раствора, содержащего линейный ПВС, который на следующем этапе криоструктурирования сформировал верхний полимерный слой (рисунок 5).



**Рисунок 5.**

Схема перераспределения компонентов при формировании IPN-гидрогеля на основе фибрина и ПВС методом криоструктурирования

**Figure 5.**

Scheme of redistribution of components in the formation of IPN-hydrogel based on fibrin and PVA by cryostructuring

Поскольку свободная поверхность IPN-гидрогелей была сформирована, в основном, полимером ПВС, ее биосовместимость практически не отличалась от ПВС. Нижняя сторона содержала равномерно смешанные волокна фибрина и структуры ПВС, что подтверждается гистологическим исследованием и лучшими биологическими свойствами (рисунок 1Б, 3Б). Таким образом, мы получили материал с различными биологическими характеристиками на поверхностях. Данное свойство IPN-гидрогелей может быть использовано при создании двусторонних мембран, обладающих как изолирующими, так и хорошими интегрирующими возможностями.

Использование высоких концентраций полимера в гидрогеле сопряжено с формированием более плотной полимерной сети, которая может препятствовать миграции клеток в матрикс и их интеграции с окружающими тканями [17, 18]. Общей проблемой при разработке гидрогелей является поиск баланса между обеспечением среды, способствующей развитию клеток, и наличием хороших механических свойств.

В нашем исследовании результаты измерения диаметра пор показали, что IPN-гидрогели фибрин/ПВС имеют меньший размер, по сравнению с монокомпонентными гидрогелями соответствующей концентрации (таблица 1). Это связано, с одной стороны, с большей финальной концентрацией раствора для полимеризации IPN-гидрогелей, суммирующей концентрацию обоих компонентов, а также взаимопроникновением сетей фибрина и структур ПВС с перекрытием пор.

Диаметр пор во всех вариантах IPN-гидрогелей был меньше длины фибробласта [18]. Однако поперечный размер фибробластов человека может значительно сокращаться при ограничении поперечного расплывания [18], что не отрицает возможности его миграции в относительно мелкие поры. Исследования *in vivo* могут ответить на ряд вопросов, касающихся миграции и заселения IPN-гидрогеля клетками в условиях организма, однако требуется достижение материалом удовлетворительных физико-механических свойств.

Нами зарегистрировано увеличение прочности полимера ПВС в рамках одинаковой концентрации линейного ПВС при повышении его молекулярной массы и количества криоциклов (**рисунк 4А**). Прочность IPN-гидрогеля фибрин/ПВС регулировалась, в основном, концентрацией ПВС, но в эксперименте оставались значительно ниже эталона *a. mammaria* (**рисунок 4Б**).

Примечательно, что все исследуемые образцы гидрогелей не вызывали гемолиза и контактной активации тромбоцитов, что является благоприятным свойством материала с перспективой использования в изготовлении сосудистых протезов.

Данное исследование является этапом изучения и поиска вариантов повышения прочности IPN-гидрогеля фибрин/ПВС. Дальнейшие

шаги на пути создания стабильного гидрогеля и улучшения физико-механических свойств могут быть сосредоточены на вариантах физического и ферментативного сшивания IPN-гидрогеля или ином подходе при последовательной полимеризации компонентов.

## Заключение

Техникой последовательной полимеризации фибрина и высокомолекулярного ПВС при пяти циклах криоструктурирования получен двусторонний IPN-гидрогель с высокой биосовместимостью на нижней стороне и улучшенной прочностью. Однако физико-механические характеристики IPN-гидрогеля в целом не соответствуют целевым показателям *a. mammaria*, что требует новых решений и подходов.

## Литература:

1. Suamte L., Tirkey A., Barman J., Jayasekhar Babu P. Various manufacturing methods and ideal properties of scaffolds for tissue engineering applications. *Smart Materials in Manufacturing*. 2023;1:100011. <https://doi.org/10.1016/j.smmf.2022.100011>
2. Crosby C.O., Stern B., Kalkunte N., Pedahzur S., Ramesh S., Zoldan J. Interpenetrating polymer network hydrogels as bioactive scaffolds for tissue engineering. *Rev. Chem. Eng.* 2022;38(3):347-361. <https://doi.org/10.1515/revce-2020-0039>
3. Valdoz J.C., Johnson B.C., Jacobs D.J., Franks N.A., Dodson E.L., Sanders C., Cribbs S. G., Ryal P. V. The ECM: To Scaffold, or Not to Scaffold, That Is the Question. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):12690. <https://doi.org/10.3390/ijms222312690>
4. Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Антонова Л.В., Барбараш Л.С. Фибрин – перспективный материал для тканевой сосудистой инженерии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(1):196-208. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-196-208>
5. Park C.H., Woo K.M. Fibrin-Based Biomaterial Applications in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1064:253-261. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0445-3\\_16](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0445-3_16)
6. Bidault L., Deneufchatel M., Vancaeyzeele C., Fichet O., Larreta-Garde V. Self-supported fibrin-polyvinyl alcohol interpenetrating polymer networks: an easily handled and rehydratable biomaterial. *Biomacromolecules*. 2013;14(11):3870-3879. <https://doi.org/10.1021/bm400991k>
7. Bidault L., Deneufchatel M., Hindié M., Vancaeyzeele C., Fichet O., Larreta-Garde V. Fibrin-based interpenetrating polymer network biomaterials with tunable biodegradability. *Polymer*. 2015;62:19-27. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.02.014>
8. Матвеева В.Г., Резцова М.А., Глушкова Т.В., Сергеева А.В., Кривкина Е.О., Антонова Л.В., Барбараш Л.С. Структура и свойства гидрогеля с взаимопроницающей полимерной сетью фибрин/поливиниловый спирт как модифицирующего покрытия для протезов сосудов малого калибра. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023;27(2):74-86. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2023-2-74-86>
9. Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Способ изготовления аутологичного фибрина с регулируемым содержанием фибриногена без использования экзогенного тромбина. Патент РФ на изобретение RU №2758260 C1. 27.10.2021. Доступно по: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_47122803\\_25649697.PDF](https://elibrary.ru/download/elibrary_47122803_25649697.PDF)
10. Blat A., Dybas J., Chrabaszcz K., Bulat K., Jaształ A., Kaczmarek M., Pulyk R., Popiela T., Slowik A., Malek K., Adamski M.G., Marzec K.M. FTIR, Raman and AFM characterization of the clinically valid biochemical parameters of the thrombi in acute ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2019;9:15475. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51932-0>
11. Sa'adon S., Ansari M.N.M., Razak S.I.A., Anand J.S., Nayan N.H.M., Ismail A.E., Khan M.U.A., Haider A. Preparation and Physicochemical Characterization of a Diclofenac Sodium-Dual Layer Polyvinyl Alcohol Patch. *Polymers*. 2021;13:2459. <https://doi.org/10.3390/polym13152459>
12. Choo K., Ching Y.C., Chuah C.H., Julai S., Liou N.S. Preparation and Characterization of Polyvinyl Alcohol-Chitosan Composite Films Reinforced with Cellulose Nanofiber. *Materials (Basel)*. 2016;9(8):644. <https://doi.org/10.3390/ma9080644>
13. Dattola E., Parrotta E.I., Scalise S., Perozziello G., Limongi T., Candeloro P., Coluccio M.L., Maletta C., Bruno L., De Angelis M. T., Santamaria G., Mollace V., Lamanna E., Fabrizio E. Di, Cuda G. Development of 3D PVA scaffolds for cardiac tissue engineering and cell screening applications. *RSC Adv.* 2019;9(8):4246-4257. <https://doi.org/10.1039/c8ra08187e>
14. Sanz-Horta R., Matesanz A., Gallardo A., Reinecke H., Jorcano J.L., Acedo P., Velasco D., Elvira C. Technological advances in fibrin for tissue engineering. *J. Tissue Eng.* 2023;14:20417314231190288. <https://doi.org/10.1177/20417314231190288>
15. Jin S.G. Production and application of biomaterials based on polyvinyl alcohol (PVA) as wound dressing. *Chem. Asian. J.* 2022;17:e202200595. <https://doi.org/10.1002/asia.202200595>
16. Mariani E., Lisignoli G., Borzi R.M., Pulsatelli L. Biomaterials: Foreign bodies or tuners for the immune response? *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(3):636. <https://doi.org/10.3390/ijms20030636>
17. Micol L.A., Ananta M., Engelhardt E.M., Mudera V.C., Brown R.A., Hubbell J.A., Frey P. High-density collagen gel tubes as a matrix for primary human bladder smooth muscle cells. *Biomaterials*. 2011;32(6):1543-1548. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.10.028>
18. Levina E.M., Kharitonova M.A., Rovinsky Y.A., Vasiliev J.M. Cytoskeletal control of fibroblast length: experiments with linear strips of substrate. *J. Cell. Sci.* 2001;114(Pt 23):4335-4341. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.23.4>

## References:

1. Suamte L, Tirkey A, Barman J, Jayasekhar Babu P. Various manufacturing methods and ideal properties of scaffolds for tissue engineering applications. *Smart Materials in Manufacturing*. 2023;1:100011. <https://doi.org/10.1016/j.smmf.2022.100011>
2. Crosby CO, Stern B, Kalkunte N, Pedahzur S, Ramesh S, Zoldan J. Interpenetrating polymer network hydrogels as bioactive scaffolds for tissue engineering. *Rev Chem Eng*. 2022;38(3):347-361. <https://doi.org/10.1515/revce-2020-0039>
3. Valdoz JC, Johnson BC, Jacobs DJ, Franks NA, Dodson EL, Sanders C, Cribbs CG, Ryal PV. The ECM: To Scaffold, or Not to Scaffold, That Is the Question. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12690. <https://doi.org/10.3390/ijms222312690>
4. Matveeva VG, Khanova MU, Antonova LV, Barbarash LS. Fibrin – a promising material for vascular tissue engineering. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(1):196-208. (In Russian). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-196-208>
5. Park CH, Woo KM. Fibrin-Based Biomaterial Applications in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1064:253-261. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0445-3\\_16](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0445-3_16)
6. Bidault L, Deneufchatel M, Vancaeyzeele C, Fichet O, Larreta-Garde V. Self-supported fibrin-polyvinyl alcohol interpenetrating polymer networks: an easily handled and rehydratable biomaterial. *Biomacromolecules*. 2013;14(11):3870-3879. <https://doi.org/10.1021/bm400991k>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050436/>
7. Bidault L, Deneufchatel M, Hindie M, Vancaeyzeele C, Fichet O, Larreta-Garde V. Fibrin-based interpenetrating polymer network biomaterials with tunable biodegradability. *Polymer*. 2015;62:19-27. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.02.014>
8. Matveeva VG, Rezvova MA, Glushkova TV, Sergeeva AV, Krivkina EO, Antonova LV, Barbarash LS. Structure and properties of a hydrogel with an interpenetrating polymer network fibrin/polyvinyl alcohol as a modifying coating for small-caliber vessel prostheses. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2023;27(2):74-86. (In Russian). <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2023-2-74-86>
9. Antonova LV, Matveeva VG, Khanova MYu, Barbarash OL, Barbarash LS. Method for the manufacture of autologous fibrin with controlled fibrinogen content without the use of exogenous thrombin. Patent RU №2758260 C1. 27.10.2021 (In Russian). Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_47122803\\_25649697.PDF](https://elibrary.ru/download/elibrary_47122803_25649697.PDF). Accessed: 04.11.2024.
10. Blat A, Dybas J, Chrabaszcz K, Bulat K, Jaszta A, Kaczmarek M, Pulyk R, Popiela T, Slowik A, Malek K, Adamski MG, Marzec KM. FTIR, Raman and AFM characterization of the clinically valid biochemical parameters of the thrombi in acute ischemic stroke. *Sci Rep*. 2019;9:15475. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51932-0>
11. Sa'adon S, Ansari MNM, Razak SIA, Anand JS, Nayan NHM, Ismail AE, Khan MUA, Haider A. Preparation and Physicochemical Characterization of a Diclofenac Sodium-Dual Layer Polyvinyl Alcohol Patch. *Polymers*. 2021;13:2459. <https://doi.org/10.3390/polym13152459>
12. Choo K, Ching YC, Chuah CH, Julai S, Liou NS. Preparation and Characterization of Polyvinyl Alcohol-Chitosan Composite Films Reinforced with Cellulose Nanofiber. *Materials (Basel)*. 2016;9(8):644. <https://doi.org/10.3390/ma9080644>
13. Dattola E, Parrotta EI, Scalise S, Perozziello G, Limongi T, Candeloro P, Coluccio ML, Maletta C, Bruno L, De Angelis MT, Santamaria G, Mollace V, Lamanna E, Fabrizio EDi, Cuda G. Development of 3D PVA scaffolds for cardiac tissue engineering and cell screening applications. *RSC Adv*. 2019;9(8):4246-4257. <https://doi.org/10.1039/c8ra08187e>
14. Sanz-Horta R, Matesanz A, Gallardo A, Reinecke H, Jorcano JL, Acedo P, Velasco D, Elvira C. Technological advances in fibrin for tissue engineering. *J Tissue Eng*. 2023;14:20417314231190288. <https://doi.org/10.1177/20417314231190288>
15. Jin SG. Production and application of biomaterials based on polyvinyl alcohol (PVA) as wound dressing. *Chem Asian J*. 2022;17:e202200595. <https://doi.org/10.1002/asia.202200595>
16. Mariani E, Lisignoli G, Borzì RM, Pulsatelli L. Biomaterials: Foreign bodies or tuners for the immune response? *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):636. <https://doi.org/10.3390/ijms20030636>
17. Micol LA, Ananta M, Engelhardt EM, Mudera VC, Brown RA, Hubbell JA, Frey P. High-density collagen gel tubes as a matrix for primary human bladder smooth muscle cells. *Biomaterials*. 2011;32(6):1543-1548. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.10.028>
18. Levina EM, Kharitonova MA, Rovensky YA, Vasiliev JM. Cytoskeletal control of fibroblast length: experiments with linear strips of substrate. *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 23):4335-4341. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.23.4335>

## Сведения об авторах

**Матвеева Вера Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, отдел экспериментальной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** идея работы, планирование экспериментов, разработка протоколов, обсуждение полученных данных, подготовка первой версии статьи, редактирование рукописи согласно замечаниям.

**ORCID:** 0000-0002-4146-3373

**Резцова Мария Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (650002, Россия, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** идея работы, анализ литературы, планирование экспериментов, обсуждение полученных данных, написание фрагмента статьи.

**ORCID:** 0000-0002-4405-8904

**Глушкова Татьяна Владимировна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов, отдел экспериментальной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (650002, Россия, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

## Authors

**Dr. Vera G. Matveeva**, MD, PhD, Senior Researcher Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** research idea, planning of experiments, development of protocols, discussion of the obtained results, writing the first version of the article, editing the manuscript according to the comments of the reviewers.  
**ORCID:** 0000-0002-4146-3373

**Mrs. Maria A. Rezvova**, Junior Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease» (6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** research idea, literature analysis, planning of experiments, discussion of the obtained results, writing of the article fragment.  
**ORCID:** 0000-0002-4405-8904

**Mrs. Tatyana V. Glushkova**, PhD (biology), Senior Researcher, Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease» (6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conducting experiments, analyzing and describing the results.  
**ORCID:** 0000-0003-4890-0393

**Mrs. Evgeniya A. Senokosova**, PhD (biology), Researcher Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician

**Вклад в статью:** проведение экспериментов, обработка и описание результатов.

**ORCID:** 0000-0003-4890-0393

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

**Вклад в статью:** проведение экспериментов, обработка и описание результатов.

**ORCID:** 0000-0002-9430-937X

**Ханова Марьям Юрисовна**, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, отдел экспериментальной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (650002, Россия, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** проведение экспериментов, обработка и описание результатов.

**ORCID:** 0000-0002-8826-9244

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

**Вклад в статью:** проведение экспериментов, обработка и описание результатов.

**ORCID:** 0000-0002-2500-2147

**Торгунакова Евгения Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, отдел экспериментальной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (650002, Россия, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** сбор материала, проведение экспериментов, обработка и описание результатов, редактирование рукописи согласно замечаниям.

**ORCID:** 0009-0005-0683-991X

**Антонова Лариса Валерьевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий, отдел экспериментальной медицины, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», (650002, Россия, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** идея работы, редактирование рукописи, утверждение окончательной версии для публикации.

**ORCID:** 0000-0002-8874-0788

Статья поступила: 10.04.2024 г.

Поступила после доработки: 12.11.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conducting experiments, analyzing and describing the results.

**ORCID:** 0000-0002-9430-937X

**Mrs. Mariam Yu. Khanova**, PhD (biology), Junior Researcher Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conducting experiments, analyzing and describing the results.

**ORCID:** 0000-0002-8826-9244

**Mrs. Evgeniya O. Krivkina**, Junior Researcher Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** conducting experiments, analyzing and describing the results.

**ORCID:** 0000-0002-2500-2147

**Mrs. Evgeniya A. Torgunakova**, Junior Researcher Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** collection of material, conducting experiments, analyzing and describing the results, editing the manuscript according to comments.

**ORCID:** 0009-0005-0683-991X

**Prof. Larisa V. Antonova**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** research idea, editing of the manuscript, approval of the final version for publication

**ORCID:** 0000-0002-8874-0788

All authors gave final consent for the submission of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work, vouching for their accuracy and integrity.

Received: 10.04.2024

Received in revised form: 12.11.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 618.3-06:616.322-002

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-82-94>

# КОРРЕКЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА КАК КОМПОНЕНТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

ФИЛИПЬЕВА П. В.<sup>\*1</sup>, СВИСТУШКИН В. М.<sup>1</sup>, КИРЮЩЕНКОВ П. А.<sup>2</sup>, СТАРЦЕВА Н. М.<sup>2</sup>, ЗОЛотова А. В.<sup>1</sup>,  
ДЕВЯТОВА Е. А.<sup>3</sup>, ЛОГИНОВА Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, Россия

<sup>3</sup>ООО Клиника вспомогательных репродуктивных технологий – «Дети из пробирки», г. Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Обосновать эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита на прегравидарном этапе с целью снижения репродуктивных потерь.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 86 женщин в возрасте 21–35 лет (в среднем 29,4±4,6 лет) с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и хроническим тонзиллитом. Основную группу (n = 45) составили пациентки, которым проводилось лечение хронического тонзиллита на прегравидарном этапе. Группу сравнения (n = 41) составили пациентки, не получавшие лечение хронического тонзиллита на прегравидарном этапе. Были проанализированы показатели гемостазиограммы и маточного кровотока в динамике у пациенток основной группы.

**Результаты.** На фоне хронического тонзиллита и привычного невынашивания беременности происходит нарушение всех звеньев гемостаза и ухудшается маточный кровоток. При изучении влияния циркулирующих РФМК было установлено, что их присутствие повышает риск аномальных концентраций фибриногена (ОШ = 1,95; 95 % ДИ 0,46–8,21) и ПТИ (ОШ = 1,35; 95 % ДИ 0,31–5,88), увеличивает частоту аномальных значений МНО (ОШ = 1,55; 95 % ДИ 0,42–5,65). При этом циркулирующие РФМК не влияют на риск нарушения

длительности АЧТВ. Наличие РФМК не влияет существенным образом на динамику показателей гемостазиограммы до и после лечения хронического тонзиллита, тогда как у пациенток с отрицательным РФМК происходят значимые изменения показателей гемостазиограммы до и после лечения хронического тонзиллита.

После лечения хронического тонзиллита ни у одной пациентки не выявлено снижения толщины эндометрия. Скорость кровотока в ПМА и ЛМА нормализовался, тогда как до лечения кровотоков в ПМА был снижен у 1 (2,2 %), в ЛМА был снижен у 7 (15,6 %) пациенток и повышен у 2 (4,4 %) женщин. Индекс резистентности в ПМА и ЛМА нормализовался у всех пациенток. Индекс резистентности аркуатных артерий после лечения – повышенные значения остались неизменными у 2 (4,4 %) пациенток.

**Заключение.** Полученные в нашем исследовании результаты доказывают отрицательное влияние хронического тонзиллита на систему гемостаза и, как следствие, ухудшение маточного кровотока и обосновывают эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита на прегравидарном этапе с целью снижения репродуктивных неудач.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, невынашивание, маточный кровоток вне беременности, гемостаз, прегравидарная подготовка.

## Для цитирования:

Филиппева П. В., Свистушкин В. М., Кирющенко П. А., Старцева Н. М., Золотова А. В., Девятова Е. А., Логинова Е. В. Коррекция хронического тонзиллита как компонент прегравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 82-94. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-82-94>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Филиппева Полина Викторовна, 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, E-mail: [polinafilipevavik@mail.ru](mailto:polinafilipevavik@mail.ru)

© Филиппева П. В. и др.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**ORIGINAL RESEARCH**

# CORRECTION OF CHRONIC TONSILLITIS AS A COMPONENT OF PRE-PREGNANCY PREPARATION FOR PRIMARY MIS-CARRIAGE

POLINA V. FILIPEVA\*<sup>1</sup>, VALERY M. SVISTUSHKIN<sup>1</sup>, PITER A. KIRYUSHCHENKOV<sup>2</sup>, NADEZHDA M. STARTSEVA<sup>2</sup>, ANNA V. ZOLOTOVA<sup>1</sup>, EKATERINA A. DEVIATOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

<sup>3</sup>Clinic of Assisted Reproductive Technologies – «Test Tube Children», Moscow, Russian Federation

**Abstract**

**Aim.** To substantiate the effectiveness of conservative treatment of CT at the pre-pregnancy stage in order to reduce reproductive losses.

**Materials and Methods.** The study involved 86 women aged 21–35 years (on average 29.4±4.6 years) with a history of habitual miscarriage and chronic tonsillitis. The main group (n = 45) consisted of patients who were treated for chronic tonsillitis at the pre-gravidar stage. The comparison group (n = 41) consisted of patients who did not receive treatment for chronic tonsillitis at the pre-gravidar stage. The parameters of hemostasiogram and uterine blood flow in dynamics in patients of the main group were analyzed.

**Results.** Against the background of chronic tonsillitis and habitual miscarriage, all parts of hemostasis are disrupted and uterine blood flow worsens. When studying the effect of circulating RFMC, it was found that their presence increases the risk of abnormal fibrinogen concentrations (OR = 1.95; 95 % CI 0.46–8.21) and PTI (OR = 1.35; 95 % CI 0.31–5.88), increases the frequency of abnormal INR values (OR = 1.55; 95 % CI 0.42–5.65). At the same time, circulating RFMC does not affect the risk of violation of the duration of ACTV. The presence of RFMC does not significantly affect the dynamics of hemostasiogram indicators before and after treatment of chronic ton-

sillitis, whereas patients with negative RFMC experience significant changes in hemostasiogram indicators before and after treatment of chronic tonsillitis.

After treatment of chronic tonsillitis, no patient showed a decrease in endometrial thickness. The blood flow rate in the PMA and LMA returned to normal, whereas before treatment, blood flow in the PMA was reduced in 1 (2.2 %), in the LMA was reduced in 7 (15.6 %) patients and increased in 2 (4.4 %) women. The resistance index in PMA and LMA returned to normal in all patients. The index of resistance of the arcuate arteries after treatment – increased values remained unchanged in 2 (4.4 %) patients.

**Conclusion.** The results obtained in our study prove the negative effect of chronic tonsillitis on the hemostasis system and, as a result, deterioration of uterine blood flow and substantiate the effectiveness of conservative treatment of chronic tonsillitis at the pre-gravidar stage in order to reduce reproductive failures.

**Keywords:** chronic tonsillitis, miscarriage, uterine blood flow outside pregnancy, hemostasis, pre-gravidar preparation.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no finding for this project.

◀ English

**For citation:**

Polina V. Filipeva, Valery M. Svistushkin, Piter A. Kiryushchenkov, Nadezhda M. Startseva, Anna V. Zolotova, Ekaterina A. Devyatova. Correction of chronic tonsillitis as a component of pre-pregnancy preparation for primary miscarriage. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 82-94. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-82-94>

**\*Corresponding author:**

Dr. Polina V. Filipeva, 8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119048, Russian Federation, E-mail: [polinafilipevavik@mail.ru](mailto:polinafilipevavik@mail.ru)

© Polina V. Filipeva, et al.

## Введение

Распространенность хронического тонзиллита (ХТ) варьирует от 5 % до 12 % и занимает третье место в структуре ЛОР-заболеваний после ринофарингита и отита [1,2]. Установлено, что ХТ оказывает негативное влияние и на репродуктивную систему женщин [3–8].

При ХТ миндалины могут стать местом перманентной сенсibilизации замедленного типа к антигенам стрептококка и стафилококка — микрофлоры, наиболее часто вегетирующей в лакунах небных миндалин. Циркулирующие иммунные комплексы «антиген–антитело» обладают хемотаксической активностью и повышают протеолитическую способность ферментов макрофагов, что приводит к лизису ткани миндалин, денатурации тканевых белков, которые приобретают антигенные свойства. Попадая в кровь, эти протеины вызывают образование аутоантител, которые, в свою очередь, могут стать триггерами различных патологических состояний [9,10].

Привычное невынашивание беременности (ПНБ), определяемое как два или более самопроизвольных прерываний гестации, имеет схожие патогенетические факторы, что и плацентарно-ассоциированные нарушения. Этиология ПНБ многофакторна, притом гемостазиологические и иммунологические нарушения составляют 50–60 % соответственно [11].

С конца 1970-х годов, когда была впервые описана взаимосвязь антифосфолипидного синдрома (АФС) и ПНБ, в исследованиях оценивалась взаимосвязь между нарушениями свертываемости крови и гестационными осложнениями. Считается, что тромботические изменения в зоне имплантации и в формирующейся плаценте создают основу для ПНБ и других акушерских осложнений, таких как преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и преждевременные роды (ПР) [12–15]. Взаимосвязь между АФС и ПНБ достаточно изучена [16]. Наличие антител к фосфатидилсерину, аннексину V и протромбину также вносит негативный вклад в течение беременности. Несмотря на то, что эти антитела нацелены на другие антигены клеточных мембран, а не на фосфолипид-связывающие протеины, и не включены в критерии диагностики АФС, было показано, что их присутствие отягощает течение беременности [17]. Важно, что наличие антител к фосфатидилсе-

рину, аннексину V и протромбину представляет собой фактор риска ПНБ даже при отсутствии четкого диагноза АФС, что позволяет предположить независимую патогенетическую активность этих антител [18].

Кроме того, в генезе формирования антифосфолипидных антител инфекционные агенты занимают одну из ключевых ролей, поскольку обладают молекулярной мимикрией — способностью копировать антигенную структуру, что может привести к перекрестной активации иммунной системы и аутоагрессии. Молекулярная мимикрия бактерий и вирусов по отношению к анти-β2гликопротеину 1 является основным механизмом, с помощью которого возбудители индуцируют синтез этих антител у генетически предрасположенных пациенток. Белки, обнаруженные в инфекционных агентах, могут вызывать поликлональную активацию Т-лимфоцитов и/или В-клеток, индуцируя тем самым неспецифический иммунный ответ. Немаловажен тот факт, что на фоне ХТ иммунный ответ организма смещается в сторону провоспалительной (Th1) реакции, тогда как для нормальной беременности требуется противовоспалительный (Th2) характер иммунного ответа [19–21].

## Цель исследования

Обосновать эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита на прегравидарном этапе с целью снижения репродуктивных потерь.

## Материалы и методы

В период с 2014 по 2023 гг. было выполнено когортное проспективное исследование. Минимальное число исследуемых было рассчитано по формуле Бланда (22). Уровень мощности (1-β) задан не менее 80 %. Вероятность ошибки 1 рода (α) – 0,05.

Исследование выполнено на базе Клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ООО Клиники вспомогательных репродуктивных технологий – «Дети из пробирки», клиники «ООО МЕГАИНФО».

В исследовании приняли участие 86 женщин в возрасте 21–35 лет (в среднем 29,4±4,6 лет) с репродуктивными потерями в анамнезе и ХТ. Пациенткам, включенным в исследование, диагноз хронический тонзиллит устанавливался по классификации ХТ Б. С. Преображенского – В.Т. Пальчуна – А. И. Крюкова 2002 г. Основную группу (n = 45) составили пациентки, кото-

рым проводилось лечение ХТ на прегравидарном этапе. Группу сравнения ( $n = 41$ ) составили пациентки, не получавшие лечения ХТ на прегравидарном этапе.

У всех пациенток обеих групп изучали показатели гемостазиограммы и трансвагинальной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Затем пациентки основной группы проходили лечение ХТ на прегравидарном этапе. Лечение ХТ заключалось в промывании небных миндалин (НМ) на аппарате «ТОНЗИЛЛОР ММ» и при помощи канюли Гартмана по методу Белоголового. Физиотерапия включала сочетанное воздействие лазерного, светодиодного излучения инфракрасной и красной частей спектра постоянного магнитного поля аппарата «Матрикс». Оно проводилось с помощью оптической насадки на миндалины и стабильно на область их проекции под углом нижней челюсти. Курс лечения составил 10 сеансов [22–23]. С целью динамической оценки результатов через месяц после лечения хронического тонзиллита вновь изучались показатели гемостазиограммы и УЗДГ.

Кровь для гемостазиологического исследования получали путем пункции локтевой вены иглой. Концентрацию фибриногена определяли по методу Рутберга. Определение АЧТВ использовали для оценки суммарной активности факторов внутреннего звена гемостаза. При помощи протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО) проводили оценку нормального функционирования внешнего и общего пути по свёртыванию крови. Метод оценки внутрисосудистого тромбообразования включал определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РКМФ) методом ингибции геммагглютинации. Активность антитромбина III определяли с помощью хромогенных субстратов из набора Behring Coagulation Timen с помощью тест-набора Berichrom (Германия).

Трансвагинальную УЗДГ проводили на 18–24-й день менструального цикла (средняя секреторная фаза овуляторного цикла). Показатели периферического сосудистого сопротивления оценивали на уровнях левой (ЛМА) и правой маточных артерий (ПМА), аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий. Для оценки скоростных показателей в режиме импульсно-волнового доплера получали огибающую доплеровского спектра при частоте повторения импульсов 500 Гц, фильтр устанавливали на уровне 50 Гц, при оценке кровотока

на уровне спиральных артерий максимальная скорость потока составляла 6 см/с, а угол-независимый показатель RI (индекс резистентности) определяли в автоматическом режиме. При наличии образований матки и придатков оценивали характер перфузии данных образований. Скоростные показатели анализировали только для маточных артерий, кровотоков признавался достаточным, если его максимальная скорость соответствовала норме хотя бы в одной из маточных артерий. Повышение индекса резистентности свидетельствует о патологическом изменении гемодинамики матки на уровне описываемого сосуда. Данное правило не используется при оценке аркуатных артерий, где повышение индекса RI свидетельствует о снижении «резерва» сосудистого русла матки, а не о нарушении гемодинамики. Соответствие параметров васкуляризации матки и яичников нормативным величинам устанавливали, опираясь на данные И.А. Озерской (2020) [24].

Все пациентки основной и сравнительной групп наблюдались у врача акушера-гинеколога и гемостазиолога как перед планированием беременности, так и во время беременности, и проходили лечение у гинекологов согласно протоколам.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS 26.0. Распределение параметрических данных изучено с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение параметрических данных между группами выполнено с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты лечения в основной группе изучены с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Отношения шансов (ОШ) рассчитано по двухпольным таблицам сопряженности. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

В основной группе у 27 пациенток наблюдались по две последовательные потери беременности, у 13 пациенток – по 3 потери беременности, у 5 пациенток – по 4 и более потерь беременности в I–II триместрах. В группе сравнения: по 2 потери беременности у 29 пациенток, у 9 пациенток – по 3 потери беременности, у 3 пациенток – по 4 и более потерь беременности.

Как представлено в **таблице 1** и **таблице 2**, по соматическому и гинекологическому анамнезу исследуемые группы были сопоставимы.

**Таблица 1.**  
Сравнительные  
данные структуры и  
частоты гинекологи-  
ческих заболеваний.

**Table 1.**  
Comparative data  
on the structure  
and frequency  
of gynecological  
diseases.

| Гинекологические заболевания<br>Gynecological diseases | Основная группа<br>Main group (n = 45) | Сравнительная группа<br>Comparative group (n = 41) | p*   |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|------|
| Эрозия шейки матки<br>Cervical erosion                 | 15 (33,3 %)                            | 10 (24,3%)                                         | 0,28 |
| Миома матки<br>Uterine fibroids                        | 2 (4,4 %)                              | 1 (2,4%)                                           | 0,31 |
| Аденомиоз<br>Adenomyosis                               | 3 (6,6%)                               | 2 (4,9%)                                           | 0,37 |
| СПЯ<br>POS                                             | 4 (8,9%)                               | 2 (4,9%)                                           | 0,24 |
| Мастопатия<br>Mastopathy                               | 1 (2,2%)                               | 3 (7,3%)                                           | 0,13 |
| Нарушение менструального цикла<br>Menstrual disorders  | 4 (8,9%)                               | 6 (14,6%)                                          | 0,20 |
| Полипы цервикального канала<br>Cervical canal polyps   | 5 (11,1%)                              | 7 (17,1%)                                          | 0,21 |
| Лейкоплакия шейки матки<br>Cervical leukoplakia        | 3(6,7%)                                | 1(2,4%)                                            | 0,18 |
| Гиперплазия эндометрия<br>Endometrial hyperplasia      | 1 (2,2%)                               | -                                                  |      |

**Таблица 2.**  
Структура и частота  
соматических забо-  
леваний, n (%)

**Table 2.**  
Structure and  
frequency of somatic  
diseases, n (%)

| Структура заболеваемости<br>Structure of morbidity                                                                  | Основная группа<br>Main group<br>(n=45) | Сравнительная группа<br>Comparative group<br>(n=41) | p*   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|------|
| Сердечно-сосудистые заболевания<br>(пролапс митрального клапана)<br>Cardiovascular diseases (mitral valve prolapse) | 10 (22,2 %)                             | 9 (21,9%)                                           | 0,49 |
| Хронические неспецифические<br>заболевания легких<br>Chronic nonspecific<br>lung diseases                           | 2 (4,4 %)                               | 3 (7,3%)                                            | 0,29 |
| Болезни ЖКТ и гепатобилиарной<br>системы<br>Diseases of the gastrointestinal tract<br>and hepatobiliary system      | 9 (20%)                                 | 6 (14,6%)                                           | 0,26 |
| Аллергические реакции<br>Allergic reactions                                                                         | 14 (31,1%)                              | 12 (29,3%)                                          | 0,43 |
| Ожирение<br>Obesity                                                                                                 | 4 (8,9%)                                | 3 (7,3%)                                            | 0,39 |
| Варикозное расширение вен<br>Varicose veins                                                                         | 4 (8,9%)                                | 2 (4,9%)                                            | 0,23 |
| Железодефицитная анемия<br>Iron deficiency anemia                                                                   | 3 (6,7%)                                | 1 (2,4%)                                            | 0,17 |

Данные о наличии соматических заболеваний приведены в **таблице 2**.

Содержание фибриногена, антитромбина III, ПТИ, АЧТВ, МНО в крови у пациенток основной и сравнительной групп представлены в **таблице 3**. Положительные РФМК были выявлены у 4 (8,9 %) пациенток основной и у 5 (12,2 %) пациенток группы сравнения. Согласно полученным данным, пациентки обеих групп были сопоставимы по показателям гемостазиограммы (**таблица 3**).

Концентрация фибриногена была снижена у 2 (4,4%) пациенток основной и у 1 (2,4%) паци-

ентки группы сравнения, соответствовала нормальным значениям – у 39 (86,7 %) и 36 (87,8 %), была повышена – у 5 (11,1 %) и 4 (9,8 %) соответственно. ПТИ был снижен у 5 (11,1 %) пациенток основной и у 7 (17,1 %) пациенток группы сравнения, соответствовал норме – у 36 (84,4 %) и 33 (80,5 %), был повышен – у 2 (4,4 %) и 1 (2,4 %) соответственно. Содержание антитромбина III было снижено у 19 (42,2 %) пациенток основной и у 13 (31,7 %) пациенток группы сравнения, соответствовало нормальным значениям – у 25 (55,6 %) и 26 (63,4 %), было повышено – у 1 (2,2 %) и 2 (4,9 %)

| Показатель<br>Indicator                          | Основная группа<br>Main group<br>(n=45) | Группа сравнения<br>Comparison Group<br>(n=41) | p    | Референсные значения<br>Reference values |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|------|------------------------------------------|
| Фибриноген, г/л<br>Fibrinogen, g/l               | 3,03±0,63<br>(1,7–4,3)                  | 3,2±0,8<br>(1,98–4,88)                         | 0,17 | 2–4                                      |
| Протромбиновый индекс, %<br>Prothrombin index, % | 87±19,5<br>(50–141)                     | 89,8±17,9<br>(59,2–140)                        | 0,76 | 70–130                                   |
| Антитромбин III, %<br>Antithrombin III, %        | 91,8±14,5<br>(68–130)                   | 96,8±14<br>(72–134)                            | 0,67 | 86–116                                   |
| АЧТВ, сек<br>APTT, seconds                       | 38,9±8,61<br>(24–58)                    | 33,9±6,6<br>(24,6–49,3)                        | 0,51 | 24–35                                    |
| МНО<br>INA                                       | 1,6±0,38<br>(0,75–2,7)                  | 1,43±0,76<br>(0,82–5)                          | 0,82 | 0,9–1,2                                  |

**Таблица 3.**  
Сравнительная характеристика показателей гемостазиограммы на I этапе обследования, M±SD (min–max)

**Table 3.**  
Comparative characteristics of hemostasiogram indicators at the first stage of the examination, M±SD (min–max)

соответственно. АЧТВ было повышено у 28 (62,2 %) пациенток основной и у 17 (41,5 %) пациенток группы сравнения, у остальных – соответствовало норме. МНО было снижено у 1 (2,2 %) пациентки основной и у 3 (7,3 %) пациенток группы сравнения, соответствовало норме – у 33 (77,8 %) и 31 (75,6 %), превышало норму – у 9 (20 %) и 7 (17,1 %) соответственно.

При изучении влияния циркулирующих РФМК было установлено, что их присутствие по-

вышает риск аномальных концентраций фибриногена (ОШ = 1,95; 95 % ДИ 0,46–8,21) и ПТИ (ОШ = 1,35; 95 % ДИ 0,31–5,88), увеличивает частоту аномальных значений МНО (ОШ = 1,55; 95 % ДИ 0,42–5,65). При этом циркулирующие РФМК не влияют на риск нарушения длительности АЧТВ.

Результаты трансвагинальной УЗДГ основной и сравнительной групп представлены в **таблице 4**.

| Показатель<br>Indicator                             | Основная группа<br>Main group<br>(n = 45) | Группа сравнения<br>Comparison Group<br>(n = 41) | Референсные значения*<br>Reference values* |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Толщина эндометрия, мм<br>Endometrial thickness, mm | 9,04±2,25<br>(6–17)                       | 9,28±1,76<br>(6–15)                              | 9,0<br>(7–15)                              |
| ПМА, Vmax, см/сек<br>RUA, Vmax, cm/sec              | 29,6±7,17<br>(19–45)                      | 30,5±7,85<br>(16–52)                             | 35,3<br>(20,5–51,1)                        |
| ЛМА, Vmax, см/сек<br>LUA, Vmax, cm/sec              | 30,8±10,3<br>(17–57)                      | 35,5±8,46<br>(21–52)                             | 35,3<br>(20,5–51,1)                        |
| ПМА, RI<br>RUA, RI                                  | 0,81±0,1<br>(0,63–1)                      | 0,82±0,08<br>(0,63–1)                            | 0,83<br>(0,68–0,9)                         |
| ЛМА, RI<br>LUA, RI                                  | 0,81±0,09<br>(0,66–1)                     | 0,82±0,08<br>(0,65–1)                            | 0,83<br>(0,68–0,9)                         |
| Аркуатные артерии, RI<br>Arcuate arteries, RI       | 0,68±0,1<br>(0,44–1)                      | 0,69±0,07<br>(0,54–0,79)                         | 0,75±0,03<br>(0,7–0,8)                     |
| Радиальные артерии, RI<br>Radial arteries, RI       | 0,53±0,1<br>(0,35–0,77)                   | 0,54±0,07<br>(0,41–0,73)                         | 0,66±0,04<br>(0,6–0,72)                    |
| Базальные артерии, RI<br>Basal arteries, RI         | 0,54±0,16<br>(0,35–0,77)                  | 0,48±0,05<br>(0,4–0,61)                          | 0,54±0,03<br>(0,5–0,57)                    |
| Спиральные артерии, RI<br>Spiral arteries, RI       | 0,53±0,16<br>(0,35–1)                     | 0,47±0,04<br>(0,35–0,55)                         | 0,49±0,02<br>(0,45–0,52)                   |

**Таблица 4.**  
Сравнительная характеристика показателей трансвагинальной УЗДГ до лечения ХТ, M±SD (min–max)

**Table 4.**  
Comparative characteristics of transvaginal ultrasound before CT treatment, M±SD (min–max)

\* Озерская И.А. Эхография в гинекологии. 3-е изд., перераб. и доп. — Москва: Видар-М, 2020. — 704 с.

Толщина эндометрия была ниже нормы у 1 (2,2 %) пациентки основной и у 1 (2,4 %) пациентки группы сравнения, была увеличена у 1 (2,2%) пациентки основной группы. Значения максимальной скорости в ПМА были снижены у 1 (2,2 %) пациенток основной и 3 (7,3 %) пациенток группы сравнения, были повышены у 1 (2,4 %) пациентки группы сравнения, у осталь-

ных – соответствовали нормальным значениям. Скорость в ЛМА была понижена у 7 (15,6 %) пациенток основной группы, соответствовала норме – у 36 (80 %) пациенток основной и 40 (97,6 %) пациенток группы сравнения, повышен – у 2 (4,4 %) и 1 (2,4 %) соответственно. Индекс резистентности ПМА был повышен у 3 (6,7 %) пациенток основной и 3 (7,3 %) пациенток груп-

пы сравнения. Индекс резистентности ЛМА был повышен у 4 (9,8 %) пациенток основной группы и у 3 (7,3 %) пациенток в группе сравнения.

У 2 (4,4 %) пациенток основной группы индекс резистентности аркуатных артерий превышал норму. Индекс резистентности радиальных артерий превышал норму у 3 (6,7 %) пациенток в основной группе и 1 (2,4 %) – в группе сравнения. Индекс резистентности базальных артерий превышал норму – у 11 (24,4 %) в основной группе и 1 (2,4 %) пациентки в группе сравнения. Индекс резистентности спиральных артерий повышен – у 14 (31,1 %) и 1 (2,4 %) соответственно.

Изучение влияния РФМК на показатели трансвагинальной УЗДГ показало, что циркулирующие комплексы увеличивают риск аномальных показателей толщины эндометрия

(ОШ = 3,46; 95 % ДИ 0,61–19,5), индекса резистентности ПМА (ОШ = 1,47; 95 % ДИ 0,34–6,35), ЛМА (ОШ = 2,37; 95 % ДИ 0,67–8,42), аркуатных (ОШ = 1,91; 95 % ДИ 0,51–7,15), радиальных (ОШ = 1,83; 95 % ДИ 0,25–13,6) артерий, но не влияют на скорость кровотока в ПМА и ЛМА, а также на индекс резистентности базальных и спиральных артерий.

Далее пациентки основной группы прошли лечение хронического тонзиллита, а затем повторно обследованы с целью изучения динамики показателей гемостазиограммы и трансвагинальной УЗДГ.

Сравнительная характеристика показателей гемостазиограммы в динамике у основной группы после лечения ХТ представлена в **таблице 5**.

**Таблица 5.**  
Показатели  
гемостазиограммы  
до и после лече-  
ния ХТ у пациенток  
основной группы,  
M±SD (min–max)

| Показатель<br>Indicator                          | До лечения<br>Before treatment | После лечения<br>After treatment | p    | Референсные<br>значения*<br>Reference values |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------|----------------------------------------------|
| Фибриноген, г/л<br>Fibrinogen, g/l               | 3,03±0,63 (1,7–4,3)            | 3,07±0,56 (2,01–4,2)             | 0,37 | 2–4                                          |
| Протромбиновый индекс, %<br>Prothrombin index, % | 87±19,5 (50–141)               | 88,5±16,2 (60–130)               | 0,01 | 70–130                                       |
| Антитромбин III, %<br>Antithrombin III, %        | 91,8±14,5 (68–130)             | 91,5±11 (72–120,1)               | 0,9  | 86–116                                       |
| АЧТВ, сек<br>APTT, seconds                       | 38,9±8,61 (24–58)              | 30,9±5,22 (21–40)                | 0,01 | 24–35                                        |
| МНО<br>INA                                       | 1,6±0,38 (0,75–2,7)            | 1,3±0,61 (0,88–4)                | 0,23 | 0,9–1,2                                      |

**Table 5.**  
Hemostasiogram  
indicators before and  
after CT treatment in  
patients of the main  
group, M±SD (min–  
max)

Согласно полученным данным, следует отметить, что статистически значимые изменения наблюдались по ПТИ и АЧТВ – эти показатели стали более приближены к нормальным значениям. При этом снижение фибриногена после лечения не было выявлено ни у одной пациентки (до лечения – n = 2; 4,4 %, выше нормы – у 5 (11,1 %) женщин (до лечения – n = 5; 11,1 %), нормальные значения – у 41 (91,1 %) пациенток (до лечения – n = 38, 84,4 %).

ПТИ был снижен у 5 (11,1 %) пациенток (до лечения – n = 5; 11,1 %), достиг нормальных значений у 39 (86,7 %) пациенток (до лечения – n = 38; 84,4 %), был повышен у 1 (2,2 %) пациентки (до лечения – n = 2; 4,4 %). Содержание антитромбина III было ниже нормы у 11 (24,45 %) пациенток (до лечения n = 19; 42,2 %), соответствовало нормальным значениям у 33 (73,3 %) пациенток (до лечения – n = 25; 55,6 %), у 1 (2,2 %) пациентки превышало норму, как и до лечения. Длительность АЧТВ соответствовала норме у 32 (71,1 %) женщин (до лечения – n = 17;

37,8 %), превышал норму у 10 (22,2 %) пациенток (до лечения – n = 28; 62,2 %). Показатель МНО остался практически неизменным: был снижен у 1 (2,2 %) пациентки (как и до лечения), соответствовал норме у 35 (77,8 %) женщин (до лечения – n = 34; 75,6 %), превышал норму у 9 (20 %) пациенток (до лечения – n = 10; 22,2 %).

Для уточнения влияния РФМК на динамику показателей гемостазиограммы основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия РФМК в крови (**таблица 6**).

После лечения наблюдалась тенденция к улучшению кровотока маточных артерий, увеличению толщины эндометрия, усилению скорости кровотока в ПМА и ЛМА, приближению к нормальным значениям индекса резистентности в аркуатных и радиальных артериях (**таблица 7**).

После лечения ни у одной пациентки не выявлено снижение толщины эндометрия. Скорость кровотока в ПМА и ЛМА нормализо-

| Показатель<br>Indicator                                               | До лечения<br>Before treatment | После лечения<br>After treatment | p    | Референсные<br>значения*<br>Reference values |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------|----------------------------------------------|
| Есть РФМК, n = 4<br>There are soluble fibrin-monomer complexes, n = 4 |                                |                                  |      |                                              |
| Фибриноген, г/л<br>Fibrinogen, g/l                                    | 2,72±0,36                      | 2,7±0,47                         | 0,66 | 2–4                                          |
| Протромбиновый индекс, %<br>Prothrombin index, %                      | 78,8±34,1                      | 85,3±29,8                        | 0,07 | 70–130                                       |
| Антитромбин III, %<br>Antithrombin III, %                             | 90,8±28,3                      | 89,3±22,2                        | 0,85 | 86–116                                       |
| АЧТВ, сек<br>APTT, seconds                                            | 45±15,1                        | 32,8±7,19                        | 0,07 | 24–35                                        |
| МНО<br>INA                                                            | 2,76±2,1                       | 2,2±1,51                         | 0,14 | 0,9–1,2                                      |
| Нет РФМК, n = 41<br>No soluble fibrin-monomer complexes, n = 41       |                                |                                  |      |                                              |
| Фибриноген, г/л<br>Fibrinogen, g/l                                    | 3,06±0,64                      | 3,12±0,55                        | 0,18 | 2–4                                          |
| Протромбиновый индекс, %<br>Prothrombin index, %                      | 87,8±17,8                      | 88,8±14,8                        | 0,01 | 70–130                                       |
| Антитромбин III, %<br>Antithrombin III, %                             | 92±13                          | 91,7±9,66                        | 0,93 | 86–116                                       |
| АЧТВ, сек<br>APTT, seconds                                            | 38,3±7,72                      | 30,7±5,03                        | 0,00 | 24–35                                        |
| МНО<br>INA                                                            | 1,2±0,3                        | 1,18±0,38                        | 0,04 | 0,9–1,2                                      |

Таблица 6.

Показатели гемо-  
стазиограммы до  
и после лечения  
ХТ у пациенток  
основной группы  
в зависимости от  
наличия РФМК, M±SD  
(min–max)

Table 6.

Hemostasiogram  
parameters before  
and after CT  
treatment in patients  
of the main group,  
depending on the  
presence of RFMC,  
M±SD (min–max)

| Показатель<br>Indicator                             | До лечения<br>Before treatment | После лечения<br>After treatment | p    | Референсные<br>значения<br>Reference values |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------|---------------------------------------------|
| Толщина эндометрия, мм<br>Endometrial thickness, mm | 9,04±2,25<br>(6–17)            | 10,9±1,94<br>(8–10)              | 0,00 | 9,0<br>(8–15)                               |
| ПМА, Vmax, см/сек<br>RUA, Vmax, cm/sec              | 29,6±7,17<br>(19–45)           | 31,1±6,73<br>(20–44)             | 0,00 | 35,3<br>(20,5–51,1)                         |
| ЛМА, Vmax, см/сек<br>LUA, Vmax, cm/sec              | 30,8±10,3<br>(17–57)           | 31,8±7,25<br>(20–45)             | 0,01 | 35,3<br>(20,5–51,1)                         |
| ПМА, RI<br>RUA, RI                                  | 0,81±0,1<br>(0,63–1)           | 0,82±0,05<br>(0,7–0,9)           | 0,93 | 0,83<br>(0,68–0,9)                          |
| ЛМА, RI<br>LUA, RI                                  | 0,81±0,09<br>(0,66–1)          | 0,82±0,05<br>(0,68–0,9)          | 0,23 | 0,83<br>(0,68–0,9)                          |
| Аркуатные артерии, RI<br>Arcuate arteries, RI       | 0,68±0,1<br>(0,44–1)           | 0,71±0,07<br>(0,56–0,9)          | 0,00 | 0,75±0,03<br>(0,7–0,8)                      |
| Радиальные артерии, RI<br>Radial arteries, RI       | 0,53±0,1<br>(0,35–0,77)        | 0,59±0,08<br>0,45–0,75           | 0,00 | 0,66±0,04<br>(0,6–0,72)                     |
| Базальные артерии, RI Basal<br>arteries, RI         | 0,54±0,16<br>(0,35–0,77)       | 0,53±0,12<br>(0,4–0,91)          | 0,19 | 0,54±0,03<br>(0,5–0,57)                     |
| Спиральные артерии, RI<br>Spiral arteries, RI       | 0,53±0,16<br>(0,35–1)          | 0,53±0,13<br>(0,4–0,91)          | 0,62 | 0,49±0,02<br>(0,45–0,52)                    |

Таблица 7.

Динамика показа-  
телей трансваги-  
нальной УЗИ до и  
после лечения ХТ у  
пациенток основной  
группы, M±SD (min–  
max)

Table 7.

Dynamics of  
transvaginal  
ultrasound before  
and after CT  
treatment in patients  
of the main group,  
M±SD (min–max)

\* Озерская И.А. Эхография в гинекологии. 3-е изд., перераб. и доп. — Москва: Видар-М, 2020. — 704 с.

валась у всех пациенток, тогда как до лече-  
ния кровотоков в ПМА был снижен у 1 (2,2 %),  
в ЛМА был снижен у 7 (15,6 %) пациенток и по-  
вышен у 2 (4,4 %) женщин. Индекс резистент-  
ности в ПМА и ЛМА нормализовался у всех  
пациенток. Индекс резистентности аркуатных  
артерий после лечения - повышенные значения

остались неизменными у 2 (4,4 %) пациенток.

Индекс резистентности радиальных артерий  
превышал норму у 4 (8,9%) женщин (до лече-  
ния – у n = 3; 6,7 %) Индекс резистентности  
базальных артерий превышал норму у 5 (11,1  
%) пациенток (до лечения – n = 11; 24,4 %). Ин-  
декс резистентности спиральных артерий был

**Таблица 8.**  
Результаты однофакторного дисперсионного анализа ANOVA

**Table 8.**  
Results of the ANOVA univariate analysis

| Параметр<br>«самопроизвольный<br>выкидыш наступил»<br>Parameter «spontaneous<br>miscarriage occurred» | Сумма квадратов<br>Sum of squares | Степеней свободы,<br>Degrees of freedom,<br>df | Средний квадрат<br>Mean square | F     | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|-------|-------|
| Между подгруппами<br>Between subgroups                                                                | 0,605                             | 3                                              | 0,202                          | 2,009 | 0,119 |
| Внутри подгрупп<br>Within subgroups                                                                   | 8,232                             | 82                                             | 0,100                          |       |       |
| Всего<br>Total                                                                                        | 8,837                             | 85                                             |                                |       |       |

повышен у 8 (17,8 %) пациенток (до лечения –  $n = 14$ ; 31,1 %).

Выяснение корреляции аномальных значений РФМК с нарушениями кровотока матки показало, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между подгруппами как до, так и после лечения ХТ, существенных различий в изменениях показателя гемодинамики матки у пациенток с положительными РФМК не происходило, тогда как у женщин при отсутствии РФМК были выявлены достоверные различия в динамике показателей трансвагинальной УЗДГ.

В ходе однофакторного дисперсионного анализа было установлено (таблица 8), что разница в исходах беременности по показателю «самопроизвольный выкидыш наступил» существует как минимум между тремя подгруппами ( $F [3, 82] = 8,232$ ;  $p = 0,119$ ), однако эти различия статистически незначимы.

Дополнительно проведенный тест Тьюки для множественных сравнений показал, что исследуемые подгруппы достоверно не различаются между собой по параметру «самопроизвольный выкидыш наступил».

Беременность завершилась самопроизвольными родами после 37 недель беременности у 35 (77,8 %) пациенток основной группы и у 20 (48,8 %) пациенток группы сравнения ( $p = 0,04$ ). ПР до 37 недель гестации произошли у 4 (9,3 %) и 9 (27,3 %) соответственно ( $p = 0,04$ ). У двух пациенток группы сравнения случилась антенатальная гибель плода при недоношенной беременности. Родоразрешение путем операции кесарева сечения по сумме сочетанных показаний произведено у 6 (13,3 %) пациенток в основной группе и у 7 (17 %) в группе сравнения, в том числе по экстренным показаниям.

## Обсуждение

Клинические исследования показали взаимосвязь бактериальной и вирусной инфекции и таких осложнений беременности, как выки-

дыши, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода и поздний гестоз [26]. Одной из лидирующих причин привычного невынашивания беременности являются инфекционные заболевания, сопровождающиеся повышением продукции провоспалительных цитокинов и сопряженные с нарушениями гемостаза, заболеваниями соединительной ткани в шейке матки, а также инфекционно-воспалительными процессами [27–30].

ХТ – это длительно персистирующая инфекция. В отечественной литературе описан нервно-рефлекторный механизм влияния ХТ на формирование сопряженной патологии. Выявлены и изучены афферентные связи небных миндалин с важнейшими подкорковыми образованиями, в частности со структурами заднего отдела подбугорной области гипоталамуса, – они первыми реагируют на антигены [31–32]. Даже при простой форме ХТ миндалины могут стать местом перманентной сенсibilизации замедленного типа к антигенам стрептококка и стафилококка. Циркулирующие иммунные комплексы «антиген–антитело» обладают хемотаксической активностью и повышают протеолитическую способность ферментов макрофагов, что приводит к лизису ткани миндалин, денатурации тканевых белков, которые приобретают антигенные свойства. Попадая в кровь, эти протеины вызывают образование аутоантител [33].

Y. Shoenfield и соавт. описывают возникновение аутоантител к фосфолипидам гипотезой «двух ударов». Антифосфолипидные антитела («первый удар») увеличивают риск тромбофилии, но свертывание возникает в присутствии инфекционных факторов («второй удар») [26,34,35].

Полученные нами результаты подтверждают имеющиеся данные о том, что ХТ обуславливает высокий риск репродуктивных потерь. В нашем исследовании при отсутствии лечения ХТ самопроизвольные потери беременности соста-

вили 24,4 %. В большинстве других публикаций также сообщается о 25 % самопроизвольных выкидышей на фоне ХТ [36].

При исследовании гемостазиологического профиля было выявлено, что на фоне положительных РФМК наблюдается гипофибриногенемия, уменьшение ПТИ, АЧТВ и МНО – все это свидетельствует о склонности к внутрисосудистому свертыванию, что согласуется с современными представлениями об РФМК как маркерах тромбообразования, однако их вклад в изменение показателей гемостазиограммы требует дополнительного изучения ввиду малой выборки настоящего исследования ( $n = 4$ ). Следует отметить, что наличие РФМК не повлияло существенным образом на динамику показателей гемостазиограммы до и после лечения ХТ, тогда как у пациенток без РФМК произошли статистически значимые изменения показателей гемостазиограммы до и после лечения ХТ (таблица 5).

Как следует из полученных результатов, в случае отсутствия циркулирующих РФМК статистически значимые изменения выявлены в таких показателях, как толщина эндометрия, скорость кровотока в ПМА и ЛМА, индекс резистентности аркуатных и радиальных артерий. Все это указывает на то, что наличие РФМК, как и в случае изменений гемостазиологи-

ческих показателей, может отрицательно влиять на кровообращение матки и ухудшать результаты лечения.

Персистирующие хронические инфекции, такие как ХТ, могут играть важную роль в этиологии иммунологических механизмов невынашивания. Аутоиммунные нарушения оказывают патогенное влияние через различные механизмы, включая системную и локальную воспалительную реакцию, активацию внутрисосудистого тромбообразования и развитие эмбрио-хориальной недостаточности. Полученные в нашем исследовании результаты доказывают отрицательное влияние ХТ на систему гемостаза и, как следствие, ухудшение маточного кровотока и обосновывают эффективность консервативного лечения ХТ на прегравидарном этапе с целью снижения репродуктивных потерь.

## Заключение

Изучение гемостазиологического статуса при женском бесплодии входит в стандарты обследования, однако небные миндалины остаются не охваченной областью исследований на предмет их вклада в репродуктивные неудачи. Представленные данные свидетельствуют о том, что лечение ХТ на прегравидарном этапе достоверно снижает риск репродуктивных потерь.

## Литература:

- Costa H.J.Z.R., Di Francesco R.C., Giancoli S.M., de Miranda F.M.P., Bento R.F. Tonsillotomy by a Fractional Carbon Dioxide Laser: A New Technique in the Treatment of Chronic Tonsillitis. *J. Lasers Med. Sci.* 2022;13:e51. <https://doi.org/10.34172/jlms.2022.51>
- Крюков А.И., Кречина Е.К., Товмасын А.С., Кишиневский А.Е., Данилюк Л.И., Филина Е.В. Хронический тонзиллит и заболевания пародонта. *Вестник оториноларингологии.* 2023;13:e51. <https://doi.org/10.17116/otorino20228801127>
- Славский А.Н. Роль хронического тонзиллита в развитии репродуктивной патологии у женщин детородного возраста. *Вестник оториноларингологии.* 2009;(4):40-44.
- Антипина Н.Н. Состояние репродуктивной системы у девочек и женщин с нарушением менструальной функции на фоне хронического тонзиллита : 14.00.01 : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Антипина Нэлли Николаевна. Москва, 2004. 36 с. Ссылка активна <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01003241296?page=1&rotate=0&theme=white>
- Хахимов А., Гайбуллаева Г. Влияние хронического тонзиллита на женскую репродуктивную систему. *Стоматология.* 2014;1(3-4(57-58)):113-117.
- Алексеева М.А. Современные подходы к ведению женщин с синдромом привычной потери беременности в условиях женской консультации : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Алексеева Мария Алексеевна. Москва, 2010. 122 р.
- Славский А.Н. Влияние хронического тонзиллита на репродуктивную систему у женщин детородного возраста : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.04 / Славский Александр Николаевич. М., 2000. 22 с.
- Mitchell R.B., Archer S.M., Ishman S.L., Rosenfeld R.M., Coles S., Finestone S.A., Friedman N.R., Giordano T., Hildrew D.M., Kim T.W., Lloyd R.M., Parikh S.R., Shulman S.T., Walner D.L., Walsh S.A., Nnacheta L.C. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;160(2):187-205. <https://doi.org/10.1177/0194599818807917>
- Овчинникова А.Ю., Славский А.Н., Фетисов И.С. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания. *РМЖ.* 1999;7:309-311.
- Kostić M., Ivanov M., Babić S.S., Tepavčević Z., Radanović O., Soković M., Ćirić A. Analysis of Tonsil Tissues from Patients Diagnosed with Chronic Tonsillitis-Microbiological Profile, Biofilm-Forming Capacity and Histology. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(12):1747. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121747>
- Linehan L.A., San Lazaro Campillo I., Hennessy M., Flannery C., O'Donoghue K. Reproductive outcomes following recurrent first-trimester miscarriage: a retrospective cohort study. *Hum. Reprod. Open.* 2022;2022(4):hoac045. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac045>
- Rasmak Roepke E., Christiansen O.B., Källén K., Hansson S.R. Women with a History of Recurrent Pregnancy Loss Are a High-Risk Population for Adverse Obstetrical Outcome: A Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2021;10(2):179. <https://doi.org/10.3390/jcm10020179>
- Saccone G., Berghella V., Maruotti G.M., Ghi T., Rizzo G., Simonazzi G., Rizzo N., Facchinetti F., Dall'Asta A., Visentin S., Sarno L., Xodo S., Bernabini D., Monari F., Roman A., Eke A.C., Hoxha A., Ruffatti A., Schuit E., Martinelli P.; PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) working group. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of prima-

- ry antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;216(5):525.e1-525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>
14. Walter I.J., Klein Haneveld M.J., Lely A.T., Bloemenkamp K.W.M., Limper M., Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 2021;20(10):102901. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102901>
  15. Karadağ C., Yoldemir T., Karadağ S.D., İnan C., Dolgun Z.N., Aslanova L. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. *Ir. J. Med. Sci.* 2017;186(3):707-713. <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1569-0>
  16. Blank M., Shoenfeld Y. Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations. *Clin. Immunol.* 2004;112(2):190-199. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.02.018>
  17. Pleguezuelo D.E., Cabrera-Marante O., Abad M., Rodriguez-Frias E.A., Naranjo L., Vazquez A., Villar O., Gil-Etayo F.J., Serrano M., Perez-Rivilla A., de la Fuente-Bitane L., Serrano A. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies in Healthy Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *J. Clin. Med.* 2021;10(10):2094. <https://doi.org/10.3390/jcm10102094>
  18. Mu F., Wang M., Zeng X., Liu L., Wang F. Preconception Non-criteria Antiphospholipid Antibodies and Risk of Subsequent Early Pregnancy Loss: a Retrospective Study. *Reprod. Sci.* 2024;31(3):746-753. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01388-5>
  19. García-Carrasco M., Galarza-Maldonado C., Mendoza-Pinto C., Escarcega R.O., Cervera R. Infections and the antiphospholipid syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2009;36(2-3):104-108. <https://doi.org/10.1007/s12016-008-8103-0>
  20. Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M., Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012;24(4):389-393. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835448b8>
  21. Tedesco F., Borghi M.O., Gerosa M., Chighizola C.B., Macor P., Lonati P.A., Gulino A., Belmonte B., Meroni P.L. Pathogenic Role of Complement in Antiphospholipid Syndrome and Therapeutic Implications. *Front Immunol.* 2018;9:1388. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01388>
  22. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 3rd. ed. Oxford University Press, Oxford, 2000.
  23. Новаковский А.Л., Горецкий К. Г. *Современные лазерные медицинские технологии в оториноларингологии*. Минск : Технопринт, 2009.
  24. Наседкин А.Н., Москвин С.В. *Лазерная терапия в оториноларингологии*. М. : Триада, 2011.
  25. Озерская И.А. *Эхография в гинекологии*. 3-е изд., доп. и перераб. М.: Видар-М, 2020.
  26. Arechavaleta-Velasco F., Gomez L., Ma Y., Zhao J., McGrath C.M., Sammel M.D., Nelson D.B., Parry S. Adverse reproductive outcomes in urban women with adeno-associated virus-2 infections in early pregnancy. *Hum. Reprod.* 2008;23(1):29-36. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem360>
  27. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;7:5-10. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
  28. Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies. *Am. J. Hematol.* 2012;87 Suppl 1(Suppl 1):S75-81. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23196>
  29. Лебедева О.П., Ивашова О.Н., Пахомов С.П., Калущий П.В., Сухих Н.В. Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта. *Проблемы репродукции*. 2014;(6):88-91.
  30. Замятина С.В., Ельчанинова С.А., Раевских В.М., Дударева Ю.А., Раченкова Т.В. Цитокины при нормальном течении беременности и невынашивании. *Проблемы репродукции*. 2024;30(1):72-81. <https://doi.org/10.17116/repro20243001172>
  31. Перекрест С.В., Гаврилов Ю.В., Абрамова Т.В., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии c-Fos гена). *Медицинская иммунология*. 2006;8(5-6):631-636. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-631-636>
  32. Матальгина О.А. Иммунная система мозга. Защита и управление. *Медицина: теория и практика*. 2021;5(4):21-26.
  33. *Вопросы патогенеза и новые подходы к диагностике метатонзиллярной патологии при хроническом тонзиллите у детей : учебно-методическое пособие*. Под ред. Е.А. Дегтяревой. М. : РУДН, 2019.
  34. Shoenfeld Y, Meroni P, Cervera R. Antiphospholipid syndrome dilemmas still to be solved: 2008 status. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:438-442. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083873>
  35. Sater MS, Finan RR, Abu-Hijleh FM, Abu-Hijleh TM, Almawi WY. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti-β2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8-12 gestational weeks. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;163(2):170-174.
  36. Рябова М., Шумилова Н., Пестакова Л. Беременность и хронический тонзиллит. *Врач*. 2017;11:47-48.

## References:

1. Costa HJZR, Di Francesco RC, Giancoli SM, de Miranda FMP, Bento RF. Tonsillotomy by a Fractional Carbon Dioxide Laser: A New Technique in the Treatment of Chronic Tonsillitis. *J Lasers Med Sci.* 2022;13:e51. <https://doi.org/10.34172/jlms.2022.51>.
2. Kryukov AI, Krechina EK, Tovmasyan AS, Kishinevskiy AE, Danilyuk LI, Filina EV. Chronic tonsillitis and periodontal diseases. *Russian bulletin of otorhinolaryngology*. 2023;88(1):13:27-34. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/otorino20228801127>
3. Slavskii AN. The role of chronic tonsillitis in the development of reproductive pathology in women of child-bearing age. *Vestn Otorinolaringol.* 2009;(4):40-44. (In Russian).
4. Antipina NN. The state of the reproductive system in girls and women with impaired menstrual function (MF) against the background of chronic tonsillitis (CT): abstracts diss. ... doctor of medical sciences / NN Antipina. Moscow, 2004. 315 p. (In Russian). Available at : [https://rusneb.ru/catalog/000200\\_000018\\_RU\\_NLR\\_bibl\\_1236752/](https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1236752/). Accessed: 24 November, 2024.
5. Khakimov A, Gaibullaeva G. Effects of chronic tonsillitis on the female reproductive system. *Stomatologiya*. 2014;1(3-4(57-58)):113-117. (In Russian).
6. Alekseeva M.A. *Sovremennye podhody k vedeniju zhenshhin s sindromom privychnoj poteri beremennosti v usloviyah zhenskoy konsul'tacii : dis. ... kand. med. nauk : 14.01.01 / Alekseeva Maria Alekseevna*. Moscow, 2010. 122 p. (In Russian).
7. Slavsky AN. The effect of chronic tonsillitis on the reproductive system in women of childbearing age: abstract. dis ... Candidate of Medical Sciences /Slavsky Alexander Nikolaevich. Moscow, 2000. 22 p. (In Russian).
8. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, Friedman NR, Giordano T, Hildrew DM, Kim TW, Lloyd RM, Parikh SR, Shulman ST, Walner DL, Walsh SA, Nnacheta LC. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)-Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(2):187-205. <https://doi.org/10.1177/0194599818807917>
9. Ovchinnikov AYU, Slavskii AN, Fetisov IS. Chronic tonsillitis and associated diseases. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 1999;7:309-311. (In Russian).
10. Kostić M, Ivanov M, Babić SS, Tepavčević Z, Radanović O, Soković M, Ćirić A. Analysis of Tonsil Tissues from Patients Diagnosed with Chronic Tonsillitis-Microbiological Profile, Biofilm-Forming Capacity and Histology. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(12):1747. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121747>
11. Linehan LA, San Lazaro Campillo I, Hennessy M, Flannery C, O'Donoghue K. Reproductive outcomes following recurrent first-trimester miscarriage: a retrospective cohort study. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac045. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac045>
12. Rasmak Roepke E, Christiansen OB, Källén K, Hansson SR. Women with a History of Recurrent Pregnancy Loss Are a High-Risk Population

- for Adverse Obstetrical Outcome: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(2):179. <https://doi.org/10.3390/jcm10020179>
13. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, Rizzo N, Facchinetti F, Dall'Asta A, Visentin S, Sarno L, Xodo S, Bernabini D, Monari F, Roman A, Eke AC, Hoxha A, Ruffatti A, Schuit E, Martinelli P; PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) working group. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):525.e1-525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>
  14. Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102901. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102901>
  15. Karadağ C, Yoldemir T, Karadağ SD, İnan C, Dolgun ZN, Aslanova L. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia. *Ir J Med Sci*. 2017;186(3):707-713. <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1569-0>
  16. Blank M, Shoenfeld Y. Beta-2-glycoprotein-I, infections, antiphospholipid syndrome and therapeutic considerations. *Clin Immunol*. 2004;112(2):190-199. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.02.018>
  17. Pleguezuelo DE, Cabrera-Marante O, Abad M, Rodriguez-Frias EA, Naranjo L, Vazquez A, Villar O, Gil-Etayo FJ, Serrano M, Perez-Rivilla A, de la Fuente-Bitaine L, Serrano A. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies in Healthy Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *J Clin Med*. 2021;10(10):2094. <https://doi.org/10.3390/jcm10102094>
  18. Mu F, Wang M, Zeng X, Liu L, Wang F. Preconception Non-criteria Antiphospholipid Antibodies and Risk of Subsequent Early Pregnancy Loss: a Retrospective Study. *Reprod Sci*. 2024;31(3):746-753. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01388-5>
  19. García-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Mendoza-Pinto C, Escarcega RO, Cervera R. Infections and the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;36(2-3):104-108. <https://doi.org/10.1007/s12016-008-8103-0>
  20. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):389-393. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835448b8>
  21. Tedesco F, Borghi MO, Gerosa M, Chighizola CB, Macor P, Lonati PA, Gulino A, Belmonte B, Meroni PL. Pathogenic Role of Complement in Antiphospholipid Syndrome and Therapeutic Implications. *Front Immunol*. 2018;9:1388. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01388>
  22. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 3rd ed. Oxford University Press, Oxford.
  23. Novakovsky AL, Goretsky KG. *Modern laser medical technologies in otorhinolaryngology*. Minsk : Technoprint; 2006. (In Russian).
  24. Nasedkin AN, Moskvina SV. *Lazernaja terapija v otorinolaringologii*. Moscow : Triada, 2011. (In Russian).
  25. Ozerskaja IA. *Jehografija v ginekologii*. 3rd ed. Moscow: Vidar-M, 2020. (In Russian).
  26. Arechavaleta-Velasco F, Gomez L, Ma Y, Zhao J, McGrath CM, Sammel MD, Nelson DB, Parry S. Adverse reproductive outcomes in urban women with adeno-associated virus-2 infections in early pregnancy. *Hum Reprod*. 2008;23(1):29-36. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem360>
  27. Dobrokhotova YuE, Bakhareva IV, Malushenko SV, Magomedova AM, Gankovskaya LV, Svitch OA. The role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Obstetrics and gynecology*. 2016;7:5-10. (In Russian). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
  28. Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1(Suppl 1):S75-81. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.23196>
  29. Lebedeva OP, Ivashova ON, Pakhomov SP, Kalutskii PV, Sukhikh NV. Miscarriages as a result of immune conflict. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(6):88-91. (In Russian).
  30. Zamyatina SV, Elchaninova SA, Raevskikh VM, Dudareva YuA, Rachenkova TV. Cytokines in normal pregnancy and miscarriage. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(1):72-81. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20243001172>
  31. Perekrst SV, Gavrilov YuV, Abramova TV, Novikova NS, Korneva EA. Activation of cells from hypothalamic structures after injection of antigens different in their nature (by the c-Fos expression). *Medical Immunology (Russia)*. 2006;8(5-6):631-636. (In Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-631-636>
  32. Матальгина О.А. The brain's immune system. Protection and control. *Medicine: theory and practice*. 2021;5(4):21-26. (In Russian).
  33. Degtjarevoj EA. *Voprosy patogeneza i novye podhody k diagnostike metatonzilljarnoj patologii pri hronicheskom tonsillite u detej : uchebno-metodicheskoe posobie*. Moscow : RUDN; 2019. (In Russian).
  34. Shoenfeld Y, Meroni P, Cervera R. Antiphospholipid syndrome dilemmas still to be solved: 2008 status. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:438-442. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083873>
  35. Sater MS, Finan RR, Abu-Hijleh TM, Almawi WY. Anti-phosphatidylserine, anti-cardiolipin, anti-β2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in recurrent miscarriage at 8-12 gestational weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(2):170-174.
  36. Ryabova M, Shumllova N, Pestakova L. Pregnancy and chronic tonsillitis. *Vrach*. 2017;11:47-48. (In Russian).

## Сведения об авторах

**Филиппова Полина Викторовна**, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины Н. В. Склифосовского. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерство здравоохранения Российской Федерации (119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0009-0001-0606-1774

**Свистушкин Валерий Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Института клинической медицины Н. В. Склифосовского. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерство здравоохранения Российской Федерации (119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-1257-9879

## Authors

**Dr. Polina V. Filipeva**, MD, Postgraduate student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine. The «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119048, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0009-0001-0606-1774

**Prof. Valery M. Svistushkin**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine. The «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119048, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-1257-9879

**Prof. Piter A. Kiryushchenkov**, MD, DSc, Professor, obstetrician-gynecologist, head of the course of clinical hemostasiology. The «Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia» (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Кирюценок Петр Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, акушер-гинеколог, руководитель курса клинической гемостазиологии. ФГАОУ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

**Вклад в статью:** концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, редактирование, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0009-0008-1459-8038

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

**Вклад в статью:** концепция обзора, координация выполнения работы, текст статьи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-5795-2393

**Золотова Анна Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины Н. В. Склифосовского. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

**Вклад в статью:** редактирование рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-3700-7367

**Девятова Екатерина Александровна**, кандидат медицинских наук, руководитель отдела научных исследований, врач-эксперт ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог ООО Клиники вспомогательных репродуктивных технологий - «Дети из пробирки» (123182, Россия, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2).

**Вклад в статью:** редактирование рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-1533-1593

**Логинава Екатерина Владимировна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии. ФГАОУ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

**Вклад в статью:** редактирование рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-0274-1729

Статья поступила: 10.06.2024 г.

Поступила после доработки: 01.09.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

**Contribution:** conceived and designed the study, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0009-0008-1459-8038

**Prof. Nadezhda M. Startseva**, MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in Perinatology. The «Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia» (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution:** conceived and designed the study, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-5795-2393

**Dr. Anna V. Zolotova**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine. The «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (8, p. 2, Trubetskaya Street, Moscow, 119048, Russian Federation).

**Contribution:** manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-3700-7367

**Dr. Ekaterina A. Devyatova**, MD, PhD, Head of the Scientific research department, expert doctor of ultrasound diagnostics, obstetrician-gynecologist of the Clinic of Assisted Reproductive Technologies "Test tube Children" (2, Shchukinskaya Street, Moscow, 123182, Russian Federation).

**Contribution:** manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-1533-1593

**Dr. Ekaterina V. Loginova**, MD, PhD, assistant of Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in perinatology. The "Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia" (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation).

**Contribution to the article:** manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-0274-1729

Received: 10.06.2024

Received in revised form: 01.09.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.1-06:576.5

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-95-106>

# ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

СЛЕСАРЕВА Т. А.<sup>\*1,2</sup>, УЧАСОВА Е. Г.<sup>1</sup>, ДЫЛЕВА Ю. А.<sup>1</sup>, БЕЛИК Е. В.<sup>1</sup>, ГРУЗДЕВА О. В.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

## Резюме

На сегодняшний день активно обсуждается вклад мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в механизм развития таких патологий, как кальцификация клапанов сердца и сосудов. Обусловлено это тем, что образование кальциатов в сердечно-сосудистой системе (ССС) повторяет процесс оссификации, то есть опосредован специфическими костными клетками – остеоцитами. Так как МСК являются клетками-предшественниками, способными к мультилинейной дифференцировке, их рассматривают как источник остеоцитов в СССР. Вопрос о том, какие стимулы активируют программу остеогенеза в МСК, локализующихся в органах СССР, остается открытым. Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказывает системное воздействие на организм, так как они способствуют развитию таких патологических процессов, как гипоксия и воспаление, приводящих к ремоделированию ниши МСК и изменению их функции. В данном обзоре систематизированы научные исследования, посвященные влиянию модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ССЗ на морфофункциональные свойства МСК.

Целью данного обзора является систематизация имеющихся знаний о роли модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ССЗ в изменении морфологии и функции МСК.

Функционирование МСК зависит от возраста донора и длительности их культивирования *in vitro* за счет активации процессов клеточного старения. Влияние пола на МСК неоднозначно описано в литературе, однако есть данные об участии эстрогена в регулировании баланса между остеогенной и адипогенной дифференцировкой клеток-предшественников. Наличие таких коморбидных состояний, как гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет, способствует ускорению клеточного старения, модификации фенотипа МСК, оказывает влияние на активность их пролиферации и потенциал дифференцировки. Так, комплекс патологических процессов, сопровождающих ожирение и сахарный диабет, приводит к снижению дифференцированного потенциала МСК, а также индуцирует экспрессию генов-маркеров клеточного старения. Увеличение концентрации эфиров холестерина в микроокружении МСК индуцирует в них программу остеогенной дифференцировки, а воздействие липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) положительно влияет на пролиферацию. Сигаретный дым активирует апоптоз стволовых клеток, снижает пролиферацию и индуцирует остеогенез.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стволовые клетки, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидные состояния.

## Для цитирования:

Слесарева Т. А., Учасова Е. Г., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Груздева О. В. Влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на морфофункциональные свойства мезенхимальных стволовых клеток. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 95-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-95-106>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Слесарева Тамара Александровна, 650000, Россия, г. Кемерово, бульвар им. академика Л. С. Барбараша, стр. 6, E-mail: [soloveva081296@mail.ru](mailto:soloveva081296@mail.ru), © Слесарева Т. А. и др.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования**

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419–2022–0002 (период выполнения 2022–2026 гг.) «Разработка

инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

**REVIEW ARTICLE**

# THE INFLUENCE OF RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES OF MESENCHYMAL STEM CELLS

TAMARA A. SLESAREVA<sup>\*1,2</sup>, EVGENIA G. UCHASOVA<sup>1</sup>, YULIYA A. DYLEVA<sup>1</sup>, EKATERINA V. BELIK<sup>1</sup>, OLGA V. GRUZDEVA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

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

**English ►****Abstract**

Today, the contribution of mesenchymal stem cells (MSCs) to the mechanism of development of pathologies such as calcification of heart valves and blood vessels is being actively discussed. This is due to the fact that the formation of calcifications in the cardiovascular system (CVS) repeats the process of ossification, that is, it is mediated by specific bone cells - osteocytes. Since MSCs are progenitor cells capable of multilineage differentiation, they are considered as a source of osteocytes in the cardiovascular system. The question of what stimuli activate the osteogenesis program in MSCs localized in the CVS organs remains open. The presence of risk factors for cardiovascular diseases (CVD) has a systemic effect on the body, as it contributes to the development of pathological processes such as hypoxia and inflammation, which lead to remodeling of the MSC niche and changes in their function. This review systematizes scientific studies devoted to the influence of modifiable and non-modifiable CVD risk factors on the morphofunctional properties of MSCs.

The purpose of this review is to systematize existing knowledge about the role of modifiable and

non-modifiable CVD risk factors in changing the morphology and function of MSCs.

The functioning of MSCs depends on the age of the donor and the duration of their cultivation in vitro, due to the activation of cellular aging processes. The influence of gender on MSCs is controversially described in the literature; however, there is evidence of the participation of estrogen in regulating the balance between osteogenic and adipogenic differentiation of progenitor cells. The presence of comorbid conditions such as hypercholesterolemia, obesity, and diabetes mellitus contribute to the acceleration of cellular aging, modification of the MSC phenotype, and influence the activity of their proliferation and differentiation potential. Thus, the complex of pathological processes accompanying obesity and diabetes mellitus leads to a decrease in the differentiated potential of MSCs, and also induces the expression of genes that are markers of cellular aging. An increase in the concentration of cholesterol esters in the microenvironment of MSCs induces a program of osteogenic differentiation in them, and exposure to high density lipoproteins (HDL) has a positive effect on proliferation. Cigarette smoke activates stem cell

**For citation:**

Tamara A. Slesareva, Evgenia G. Uchasova, Yuliya A. Dyleva, Ekaterina V. Belik, Olga V. Gruzdeva. The influence of risk factors for cardiovascular diseases on the morphofunctional properties of mesenchymal stem cells. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 95-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-95-106>

**\*Corresponding author:**

Dr. Tamara A. Slesareva, 6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650000, Russian Federation, E-mail: [soloveva081296@mail.ru](mailto:soloveva081296@mail.ru)  
© Tamara A. Slesareva, et al.

apoptosis, reduces proliferation, and induces osteogenesis.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, risk factors, cardiovascular diseases, comorbid conditions.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Funding**

The study was supported within the framework

of the Fundamental Topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002 entitled “Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia”.

## Введение

На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы являются первыми в списке причин смерти трудоспособного населения. В России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают около миллиона человек в год. Более половины из этих смертей приходится на долю ишемической болезни сердца [1]. Современные представления о патофизиологии ССЗ включают неотъемлемую роль ряда факторов риска в их развитии. Традиционно факторами риска ССЗ считаются пол, возраст, наследственность, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия. Помимо этого, к факторам риска ССЗ относят сахарный диабет, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя, низкую физическую активность [2].

В последние годы интерес к роли мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в патофизиологии ССЗ стремительно растет. Это обусловлено появлением многочисленных исследований, свидетельствующих о вкладе МСК как в регенерацию сердца и сосудистой стенки в рамках физиологической репарации, так и в развитие патологических процессов, таких как кальцификация сердечных клапанов и коронарных сосудов [3,4].

Функционирование МСК полностью зависит от их микроокружения, так называемой ниши, которая включает клеточный, гуморальный компонент и физико-биохимические составляющие, такие как температура, уровень кислорода, глюкозы и др. [5]. Компоненты ниш активируют сигнальные пути в МСК, посредством чего и осуществляется регуляция их функционирования, в зависимости от потребности организма. Таким образом, изменение гомеостаза ниши МСК приводит к изменению их фенотипа, секреторной и пролиферативной активности, а также направления дифференцировки [6]. Наличие факторов риска ССЗ неизбежно приводит к ремоделированию ниш МСК вследствие гипоксии, увеличения производства ак-

тивных форм кислорода (АФК), повышенных уровней глюкозы, жирных кислот, биологически активных молекул [7,8]. Данные факторы могут являться триггерами, обуславливающими изменение морфофункциональных свойств клеток-предшественников, что будет служить причиной развития ССЗ.

Вклад в развитие ССЗ могут вносить как резидентные, так и транзиторные МСК. Первая группа включает так называемые сердечные стволовые клетки, являющиеся частью миокарда, а также МСК, входящие в состав стромально-сосудистой фракции жировой ткани, окружающей сердце и сосуды [9,10]. К транзитным относят МСК костного мозга, считается, что они могут попадать в кровоток и адгезироваться на стенках сосуда [11]. В данном обзоре мы оценим влияние коморбидных состояний ССЗ на МСК жировой ткани, так как жировая ткань является привлекательным источником стволовых клеток из-за доступности получения, большого выхода клеток и возможности дифференцировки МСК жировой ткани в разнообразные клеточные линии [12]. Около 80 % площади сердечно-сосудистой системы (ССС) окружено жировой тканью, которая у здоровых людей считается кардиоангиопротекторной из-за секреции противовоспалительных и антиатерогенных адипокинов [13]. Однако избыток висцеральной жировой ткани связан с увеличением риска развития ССЗ [14]. Имеются исследования, показывающие, что жировая ткань, окружающая сердце и сосуды, участвует в поддержании их гомеостаза посредством паракринных иммуномодулирующих влияний [15], а также она может являться донором мультипотентных клеток для регенерации тканей сердечно-сосудистой системы [16]. МСК жировой ткани важны для поддержания гомеостаза тканей сердца и сосудов, нарушения в жизнедеятельности данных клеток могут приводить к развитию ССЗ.

Понимание того, как изменяется функционирование МСК при наличии факторов риска

ССЗ, может объяснить причину плохой приживаемости данных клеток при трансплантации в качестве терапии ССЗ, а также пролить свет на их роль в патогенезе таких как заболеваний, как атеросклероз и кальцификация клапанов сердца и сосудов.

Обзор литературы велся на базе научных электронных библиотек КиберЛенинка, eLIBRARY.RU, баз данных PubMed, ScienceDirect.

***Влияние немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на мезенхимальные стволовые клетки***

***Возраст***

МСК, как и другие клетки организма, подвержены клеточному старению. Клеточное старение представляет собой состояние клетки, характеризующееся остановкой клеточного цикла, блокировкой апоптоза и секреторными особенностями, которые могут обуславливать развитие возрастных заболеваний [17].

Стареющие МСК демонстрируют низкую пролиферативную активность за счет остановки клеточного цикла [18]. Choudhery и соавт. показали, что активность таких ингибиторов клеточного цикла, как p21 и p16, была повышена в МСК, полученных от доноров старшего возраста по сравнению с молодыми [19]. Активация данных регуляторов происходит за счет активного синтеза стареющими клетками биологически активных веществ, которые оказывают паракринное и аутокринное влияние на клетки. Длительное воздействие этих веществ на клетки, помимо ингибирования пролиферации, способствует вторичному старению окружающих клеток и формированию провоспалительной среды путем активации генов иммунного ответа и экспрессии провоспалительных интерлейкинов [20,21].

Кроме того, МСК, полученные от пожилых доноров, отличаются повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК), что выявляется при окрашивании клеток на внутрицитоплазматическую  $H_2O_2$ . АФК способны инициировать окисление и вызывать различные клеточные реакции посредством образования вторичных метаболически активных форм. Избыток АФК неблагоприятен для клетки из-за их способности взаимодействовать с широким спектром клеточных молекул, что приводит к цитотоксическому действию и повреждениям

генетического материала [22].

Было показано, что состав секретируемых МСК веществ различается у молодых и пожилых доноров и последние имеют более разнообразный профиль секреции. Стареющие МСК приобретают секреторный фенотип, связанный со старением (SASP), который состоит из провоспалительных цитокинов, факторов роста и их связывающих белков. Все эти факторы не могут не оказывать воздействия на окружающие клетки [23].

Накопление свободных радикалов, генетические повреждения, SASP и другие изменения, происходящие при клеточном старении, оказывают влияние на главную функцию МСК – дифференцировку в различные клеточные линии. Было показано, что дифференцировочный потенциал стареющих МСК снижается или смещается в адипогенном направлении [19]. Активация остеогенной или адипогенной программы в МСК регулируется каскадом активирующих друг друга сигнальных путей и транскрипционных факторов, причем факторы, активирующие остеогенную дифференцировку, ингибируют факторы адипогенеза. Показано, что с возрастом экспрессия транскрипционных факторов, ответственных за реализацию остеогенеза, таких как MAF, Forkhead box P1 (FOXP1) и комплекса RUNX2/CBFA1, снижается [24,25], что способствует реализации программы адипогенной дифференцировки МСК. Кроме того, активность сигнальных путей PPAR $\gamma$  и C/EBP, запускающих адипогенез, усиливается под влиянием АФК, которые, как было сказано выше, в избытке образуются в стареющих МСК [26].

Немаловажно упомянуть об особенности клеточного старения МСК при их культивировании. МСК, полученные от пожилых доноров, более восприимчивы к старению *in vitro* при пассировании. Liu M. и соавт. продемонстрировали, что восприимчивость МСК жировой ткани, полученных от доноров 8, 25 и 66 лет, к красителю  $\beta$ -галактозидазе не различается до 3-го пассажа, а к 5-му – процент окрашенных клеток значительно увеличивается в МСК от пожилого донора [27]. Это важно иметь в виду при интерпретации результатов научных работ и экспериментов с МСК.

Роль здоровых МСК в сердечно-сосудистой системе неотъемлема за счет их противовоспалительного, иммуномодулирующего влияния, ангиогенной и регенеративной функции. В ли-

температуре описана их кардиопротекторная роль в восстановлении зоны инфаркта миокарда, антиатеросклеротическое действие за счет инактивации макрофагов и репарации интимы сосуда [28]. Изменение функционирования МСК сердца и сосудов и окружающей их жировой ткани, связанное со старением, может приводить к нарушению этих функций и провоцировать воспалительные заболевания органов сердечно-сосудистой системы.

#### Пол

Гендерные особенности стволовых клеток также вызывают интерес исследователей и подробно изучаются на сегодняшний день. Публикации, освещающие влияние пола донора на фенотип, пролиферативный и дифференцировочный потенциал МСК, содержат разные сведения, что говорит о недостаточной проработанности проблемы.

Большинство исследований показывает, что имеются гендерные различия в фенотипе МСК, а в отношении скорости и направления дифференцировки стволовых клеток данные неоднозначны. Одни исследователи не находят никаких различий, другие получают результаты, свидетельствующие об изменении свойств клеток. Так, Lee H. и соавт. при сравнении уровня экспрессии фактора роста эндотелия (SSEA-4) и маркеров остеогенеза (Runx2 и окрашивание ализариновым красным) в культурах МСК, полученных от мужчин и женщин, не выявили значимых различий ни по одному из исследуемых параметров [29]. В то же время Siegel G. и соавт. установили, что МСК костного мозга молодых женщин быстрее пролиферируют и имеют большее количество поверхностных антигенов CD119 и CD130, по сравнению с мужскими МСК [30]. Кроме того, Selle M. и соавт. показали, что женские МСК обладают меньшей экспрессией таких антигенов, как SSEA-4, CD146 и CD274, по сравнению с мужскими [31].

Особенности гормонального фона мужчин и женщин сказываются на функционировании МСК. Имеются сообщения о том, что эстроген контролирует osteo-адипогенный баланс в дифференцировочной программе МСК, а именно, ингибирует адипогенез и посредством сигнального пути PI3K/SSH1L активирует остеогенез. [32]. Эти данные могут частично объяснять появление остеопороза у женщин в менопаузе, так как снижение уровня эстрогена приводит к смещению направлению дифференци-

ровки в сторону адипогенеза. Известно, что частота встречаемости коронарного кальциноза выше у пожилых мужчин, чем у женщин. Возможно, это может объясняться, в том числе, и снижением влияния эстрогенов на МСК сосудов и окружающей их жировой ткани у женщин в менопаузе.

#### ***Влияние модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на мезенхимальные стволовые клетки***

##### *Холестерин*

Уровень холестерина и соотношение его фракций в крови – один из основных факторов риска ССЗ [2]. Это и обуславливает интерес к влиянию нарушений липидного обмена на свойства МСК.

Холестерин, являясь структурным элементом мембраны клетки, влияет на ее пластичность и стабильность. Соотношение мембранного холестерина определяется типом клеток и их функцией. Было показано, что адипогенная дифференцировка МСК КМ сопровождается увеличением холестерина в мембране, который способствует изменению цитоскелета клетки и способствует адипогенезу [33]. Li H. и соавт. показали, что повышение внутриклеточного содержания эфиров холестерина приводит к индукции экспрессии мРНК основных маркеров остеогенеза, таких как BMP2, Runx2, щелочная фосфатаза и остеокальцин [34]. Это указывает на возможность холестерин-опосредованного процесса остеогенеза МСК, а также раскрывает важность холестерина в регуляции дифференцировки МСК. Нарушение липидного обмена может являться одним из решающих факторов, осложняющих трансплантацию МСК для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Так, Liao J. и соавт. показали, что трансплантация МСК костного мозга экспериментальным животным с гиперлипидемией приводит к ухудшению течения атеросклероза и тяжелой сосудистой кальцификации после баллонной ангиопластики [35]. Это свидетельствует о наличии механизма липид-индуцированной остеогенной дифференцировки данных клеток. Возможно, что данный эффект холестерина и его «плохих» фракций может осуществляться и в МСК других локализаций, но пока таких исследований нет.

Shen H. и соавт. оценивали действие липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на МСК

жировой ткани и выявили стимулирующее дозозависимое влияние данного класса липопротеинов на пролиферацию МСК жировой ткани. Авторы предполагают, что усиление пролиферации происходит посредством активации сигнального пути ERK1/2, являющегося одним из путей, митоген-активируемых протеинкиназ, обеспечивающих транскрипцию поздних генов, ответственных за пролиферацию, выживание и подвижность клеток [36,37]. Таким образом, можно полагать, что холестерин ЛПВП оказывает положительное влияние на МСК.

МСК сердца и сосудов, а также окружающей их жировой ткани участвуют в стимулировании процессов репарации и регенерации данных тканей, как посредством дифференцировки в кардиомиоциты, сосудистые гладкомышечные клетки (СГМК) или эндотелиоциты, так и путем секреции факторов роста, противовоспалительных и иммуномодулирующих субстратов [38,39,40]. Увеличение сывороточного содержания «плохого» холестерина и его эфиров может приводить к нарушению функции МСК, и служить фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### *Курение*

Одним из модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является употребление табака [41].

Курение отрицательно влияет на деление клеток, вызывает повреждение ДНК, с чем связано канцерогенное действие употребления табака, а также изменяет реологические свойства крови и функционирование эритроцитов, что приводит к гипоксии тканей, замедлению их обновления и восстановления [42]. Все эти процессы касаются и мезенхимальных стволовых клеток. Эксперименты на животных показывают, что ингаляционное воздействие табачного дыма приводит к сокращению популяции МСК костного мозга. Кроме этого, МСК костного мозга животных, получавших табачный дым, проявляют нарушение экспрессии генов, кодирующих синтез сигнальных белковых молекул, что обуславливает нарушение их синтетической функции в поддержании ниши [43]. Курение оказывает влияние и на МСК жировой ткани. Доказано, что в концентрации 5% экстракт сигаретного дыма оказывает цитотоксическое действие на клетки, а в концентрации 0,5% увеличивает уровень секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL6 и IL8.

Кроме этого, табачный дым усиливает экспрессию маркеров остеогенеза (RUNX2 и BGLAP) в МСК жировой ткани и интенсивность минерализации внеклеточного матрикса [44].

Имеющиеся свидетельства показывают, что МСК, подвергающиеся воздействию табачного дыма, имеют измененные характеристики. Нарушение их кардиопротекторной и ангиогенной функции может приводить к развитию заболеваний сердца и сосудов.

#### *Ожирение*

Ожирение изменяет состав и структуру жировой ткани, что связано с провоспалительной средой, эндокринной/метаболической дисфункцией, резистентностью к инсулину и окислительным стрессом.

Провоспалительная среда может создаваться как самими адипоцитами, так и иммунными клетками, локализующимися в жировой клетчатке. Ожирение сопровождается гипертрофией или гиперплазией жировой ткани, что приводит к сдавлению артериальных сосудов, гипоперфузии и, как следствие, к гипоксии, приводящей к гибели адипоцитов [45]. Резидентные макрофаги, окружающие погибшие адипоциты, образуют гигантские многоядерные клетки, секретирующие провоспалительные цитокины, такие как TNF-а и IL-6 [46]. Появление провоспалительных медиаторов способствует активации макрофагов с фенотипом M1 (классически активированные или провоспалительные), которые усиливают секрецию цитокинов, генерируют активные формы кислорода посредством активации iNOS (NO-синтазы) и, как следствие, усиливают местное воспаление в жировой ткани [47]. Все вышеназванные патологические процессы, происходящие в жировой ткани при ожирении, приводят к ее ремоделированию и изменению микроокружения стволовых клеток. Имеются исследования, свидетельствующие о потере стволовости мезенхимальными стволовыми клетками, полученными от лиц с ожирением, что проявляется снижением экспрессии поверхностных маркеров и специфических генов (HOXC10 и T-box, ACTA2). Кроме того, МСК из гипертрофированной жировой ткани демонстрируют нарушение функции из-за миграции и хоминга, что приводит к дисфункции ниши МСК [48].

В отношении изменения функциональных свойств МСК при ожирении большинство авторов сообщают, что избыточное содержание жировой ткани в организме оказывает влияние

на мультипотентность, способность к самообновлению и другие свойства. Большинство имеющихся публикаций свидетельствует о том, что МСК полученные от доноров с ожирением, имеют сниженный потенциал дифференцировки, по сравнению с донорами, имеющими нормальный индекс массы тела (ИМТ). Так, Strong A. и соавт. показали, что МСК подкожной жировой ткани (ПЖТ), полученные от доноров женского пола с ожирением (ИМТ более 30), имели сниженную способность к остеогенезу в остеоиндуктивной среде без добавления эстрогенов, по сравнению с МСК ПЖТ от доноров с нормальным ИМТ (от 20 до 24,9) [49]. Frazier T. и соавт. показали отрицательную корреляцию между ИМТ донора и интенсивностью минерализации внеклеточного матрикса и уровнем экспрессии мРНК щелочной фосфатазы в культурах МСК, культивируемых в остеогенной среде [50]. Показано также, что экспрессия генов, активирующихся в клетках при остеогенной дифференцировке, а именно RUNX2, (Runt-родственный транскрипционный фактор 2), ALP (щелочной фосфатазы), SPARC (остеонектин), ослабляется в МСК от доноров с ожирением, в отличие от здоровых [48,50].

В отношении дифференцировки в адипогенном направлении МСК от доноров с ожирением также проявляют сниженную активность. Показано, что инфильтрация жировой ткани макрофагами провоспалительного типа оказывает влияние на преадипоциты, возможно, путем паракринного взаимодействия клеток, и снижает их адипогенный потенциал. В эксперименте, приведённом Lacasa D. и соавт., продемонстрировано, что культивирование преадипоцитов в присутствии активированных макрофагов снижает экспрессию генов PPAR $\gamma$ 2 и C/EBP $\alpha$  лептина и адипонектина, SREBP-1c и FAS, по сравнению с контролем. Кроме того, обработанные адипоциты демонстрировали высокую экспрессию генов IL-6 и моноцитарного хемотаксического белка-1 [51]. Установлено, что одним из механизмов ингибирования адипогенеза является активация сигнального пути Wnt в МСК и преадипоцитах провоспалительными цитокинами IL6 и TNF $\alpha$ , что приводит к ингибированию экспрессии главного регулятора адипогенеза – рецептора, активируемого пероксисом гамма (PPAR $\gamma$ ) [52,53].

Хондрогенная дифференцировка стволовых клеток также нарушается под влиянием микроокружения ремоделированной жировой ткани.

При сравнении МСК жировой ткани мышеч с ожирением и без данной патологии Wu C. и соавт. установили тенденцию к снижению маркеров хондрогенеза, а именно – интенсивности окрашивания альциановым синим и коллагеном типа II в МСК от мышеч с ожирением, по сравнению со здоровыми [54].

Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что хроническое локальное воспаление, возникающее в жировой ткани при ее гипертрофии (гиперплазии), приводит к ремоделированию ниши МСК жировой ткани и к изменению их морфофункциональных свойств. При ожирении снижается способность стволовых клеток жировой ткани к мультипотентности. Считается, что провоспалительные цитокины нарушают связывание и активацию сигнальных путей, индуцирующих остеохондропогенез, что приводит к нарушению или полной остановке дифференцировки клеток.

#### *Сахарный диабет 2-го типа*

Данные о влиянии гипергликемии на МСК жировой ткани на сегодняшний день крайне ограничены. Известно, что гипергликемия способствует трансдифференцировке сосудистых клеток как СГМК, так и перицитов в остеобластоподобные элементы посредством выработки активных форм кислорода и увеличением концентрации конечных продуктов гликирования [55]. Кроме этого, в эксперименте Gai Via и соавт. было показано, что МСК сухожильного происхождения, культивирующиеся с высокими концентрациями глюкозы, приобретали остеобластоподобный фенотип и экспрессировали гены коллагена 1-го типа, щелочной фосфатазы и остеопонтина [56].

Ведущим звеном патогенеза сахарного диабета 2-го типа (СД2) является инсулинорезистентность (недостаточная чувствительность инсулинзависимых тканей к инсулину), сопровождающаяся относительной инсулиновой недостаточностью даже на фоне компенсаторной гиперинсулинемии. Функции инсулина в организме многогранны. Помимо регуляции углеводного и липидного обмена, он обладает митогенной функцией, стимулирует рост и пролиферацию клеток. Инсулиновый рецептор (IR), взаимодействуя с молекулой инсулина, активирует сигнальные каскады фосфотидилинозитол-3киназы PI3K/AKT и митоген-активирующих протеинкиназ MAPK/Erk1/2 [57]. Посредством первого осуществляются основные метаболические эффекты инсулина, в т. ч. его стимулирующее влияние на

поглощение глюкозы клеткой-мишенью, а через путь МАРК инсулин регулирует экспрессию генов, контролирующих рост и дифференциацию клетки [58]. Было показано, что абляция субстрата рецептора инсулина 1 и 2 (IRS-1 и IRS-2) в прогениторных клетках жировой ткани останавливает их дифференцировку в зрелые адипоциты, что свидетельствует о важности инсулинзависимого механизма в процессе созревания клеток [57]. Причем основным звеном в цепи активации механизмов дифференцировки является субстрат инсулинового рецептора 1. Экспрессия генов, кодирующих синтез данной молекулы, значительно снижена в МСК жировой ткани доноров с СД2, по сравнению с метаболически здоровыми донорами [59]. В исследовании Wang L. и соавт. сравнивались фенотипические особенности и способность к адипо-, хондро- и остеогенной дифференцировке МСК парапанкреатической жировой ткани лиц с СД2 и без СД2. Экспрессия маркеров адипогенеза (PPAR- $\gamma$ ) и остеогенеза (остеокальцин) была снижена в МСК от доноров с СД2, по сравнению со здоровыми, что означает наруше-

ние свойств мультипотентности стволовых клеток жировой ткани при СД2 [60].

Наличие сахарного диабета и инсулинорезистентности нарушает механизмы активации сигнальных путей, ответственных за пролиферацию и дифференцировку МСК. Кроме того, данные о том, что изменение гомеостаза ниши МСК повышенным содержанием продуктов гликирования может приводить к активации остеогенной дифференцировки в МСК, могут использоваться в разработке концепции патогенеза эктопической сосудистой кальцификации.

## Заключение

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как немодифицируемые, так и модифицируемые, оказывают влияние на свойства мезенхимальных стволовых клеток. Данные сведения необходимы для понимания патогенеза таких сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз и сосудистая кальцификация, а также для разработки методик лечения ССЗ посредством аутотрансплантации МСК.

## Литература:

- Харченко В.В., Иванов В.А., Ветров А.О. Ишемическая болезнь сердца: осложнения, эпидемиология, профилактика. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2022;3:149-153.
- 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-51552021>
- Kramann R., Goettsch C., Wongboonsin J., Iwata H., Schneider R.K., Kuppe C., Kaesler N., Chang-Panesso M., Machado F.G., Gratwohl S., Madhurima K., Hutcheson J.D., Jain S., Aikawa E., Humphreys B.D. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628-642. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.001>
- Xie C., Ouyang L., Chen J., Zhang H., Luo P., Wang J., Huang H. The Emerging Role of Mesenchymal Stem Cells in Vascular Calcification. *Stem Cells Int*. 2019;2019:2875189. <https://doi.org/10.1155/2019/2875189>
- Kurenkova A.D., Medvedeva E.V., Newton P.T., Chagin A.S. Niches for Skeletal Stem Cells of Mesenchymal Origin. *Front. Cell Dev. Biol*. 2020;8:592. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00592>
- Lin Y., Ding S., Chen Y., Xiang M., Xie Y. Cardiac Adipose Tissue Contributes to Cardiac Repair: a Review. *Stem Cell Rev. Rep*. 2021;17(4):1137-1153. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10097-4>
- Abe H., Semba H., Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *J. Atheroscler. Thromb*. 2017;24(9):884-894. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17009>
- Frąk W., Wojtasińska A., Lisińska W., Młynarska E., Franczyk B., Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):1938. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081938>
- Rossini A., Frati C., Lagrasta C., Graiani G., Scopece A., Cavalli S., Musso E., Baccarin M., Di Segni M., Fagnoni F., Germani A., Quaini E., Mayr M., Xu Q., Barbuti A., DiFrancesco D., Pompilio G., Quaini F., Gaetano C., Capogrossi M.C. Human cardiac and bone marrow stromal cells exhibit distinctive properties related to their origin. *Cardiovasc. Res*. 2011;89(3):650-660. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq290>
- Ni H., Zhao Y., Ji Y., Shen J., Xiang M., Xie Y. Adipose-derived stem cells contribute to cardiovascular remodeling. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(23):11756-11769. <https://doi.org/10.18632/aging.102491>
- Xie C., Ouyang L., Chen J., Zhang H., Luo P., Wang J., Huang H. The Emerging Role of Mesenchymal Stem Cells in Vascular Calcification. *Stem Cells Int*. 2019;2019:2875189. <https://doi.org/10.1155/2019/2875189>
- Krawczenko A., Klimczak A. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Contribution to Angiogenic Processes in Tissue Regeneration. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(5):2425. <https://doi.org/10.3390/ijms23052425>
- Lambert C., Arderiu G., Bejar M.T., Crespo J., Baldellou M., Juan-Babot O., Badimon L. Stem cells from human cardiac adipose tissue depots show different gene expression and functional capacities. *Stem Cell Res. Ther*. 2019;10(1):361. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1460-1>
- Matloch Z., Kotulák T., Haluzík M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol. Res*. 2016;65(1):23-32. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933036>
- Chang L., Garcia-Barrio M.T., Chen Y.E. Perivascular Adipose Tissue Regulates Vascular Function by Targeting Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2020;40(5):1094-1109. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312464>
- Kramann R., Goettsch C., Wongboonsin J., Iwata H., Schneider R.K., Kuppe C., Kaesler N., Chang-Panesso M., Machado F.G., Gratwohl S., Madhurima K., Hutcheson J.D., Jain S., Aikawa E., Humphreys B.D. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628-642. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.001>
- Chen H., Liu O., Chen S., Zhou Y. Aging and Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Opportunities and Challenges in the Older Group. *Gerontology*. 2022;68(3):339-352. <https://doi.org/10.1159/000516668>
- de Girolamo L., Lopa S., Arrigoni E., Sartori M.F., Baruffaldi Preis

- F.W., Brini A.T. Human adipose-derived stem cells isolated from young and elderly women: their differentiation potential and scaffold interaction during in vitro osteoblastic differentiation. *Cytotherapy*. 2009;11(6):793-803. <https://doi.org/10.3109/14653240903079393>
19. Choudhery M.S., Badowski M., Muise A., Pierce J., Harris D.T. Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation. *J. Transl. Med.* 2014;12:8. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-8>
  20. Childs B.G., Baker D.J., Kirkland J.L., Campisi J., van Deursen J.M. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? *EMBO Rep.* 2014;15(11):1139-1153. <https://doi.org/10.15252/embr.201439245>
  21. Nelson G., Kucheryavenko O., Wordsworth J., von Zglinicki T. The senescent bystander effect is caused by ROS-activated NF- $\kappa$ B signaling. *Mech. Ageing Dev.* 2018;170:30-36. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.005>
  22. Yang S.R., Park J.R., Kang K.S. Reactive Oxygen Species in Mesenchymal Stem Cell Aging: Implication to Lung Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;2015:486263. <https://doi.org/10.1155/2015/486263>
  23. Liu Y., Chen Q. Senescent Mesenchymal Stem Cells: Disease Mechanism and Treatment Strategy. *Curr. Mol. Biol. Rep.* 2020;6(4):173-182. <https://doi.org/10.1007/s40610-020-00141-0>
  24. Nishikawa K., Nakashima T., Takeda S., Isogai M., Hamada M., Kimura A., Kodama T., Yamaguchi A., Owen M.J., Takahashi S., Takayanagi H. Maf promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation. *J. Clin. Invest.* 2010;120(10):3455-3465. <https://doi.org/10.1172/JCI42528>
  25. Li H., Liu P., Xu S., Li Y., Dekker J.D., Li B., Fan Y., Zhang Z., Hong Y., Yang G., Tang T., Ren Y., Tucker H.O., Yao Z., Guo X. FOXF1 controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging. *J. Clin. Invest.* 2017;127(4):1241-1253. <https://doi.org/10.1172/JCI89511>
  26. Lee H., Lee Y.J., Choi H., Ko E.H., Kim J.W. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J. Biol. Chem.* 2009;284(16):10601-10609. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808742200>
  27. Liu M., Lei H., Dong P., Fu X., Yang Z., Yang Y., Ma J., Liu X., Cao Y., Xiao R. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells from the Elderly Exhibit Decreased Migration and Differentiation Abilities with Senescent Properties. *Cell Transplant.* 2017;26(9):1505-1519. <https://doi.org/10.1177/0963689717721221>
  28. Wang Y., Qi Z., Yan Z., Ji N., Yang X., Gao D., Hu L., Lv H., Zhang J., Li M. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: A Novel Intervention Mechanism in Cardiovascular Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9:742088. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.742088>
  29. Lee H.J., Lee H., Na C.B., Song I.S., Ryu J.J., Park J.B. Evaluation of the Age- and Sex-Related Changes of the Osteogenic Differentiation Potentials of Healthy Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):520. <https://doi.org/10.3390/medicina57060520>
  30. Siegel G., Kluba T., Hermanutz-Klein U., Bieback K., Northoff H., Schäfer R. Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Med.* 2013;11:46. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-46>
  31. Selle M., Koch J.D., Ongsiek A., Ulbrich L., Ye W., Jiang Z., Krettek C., Neunaber C., Noack S. Influence of age on stem cells depends on the sex of the bone marrow donor. *J. Cell Mol. Med.* 2022;26(5):1594-1605. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17201>
  32. Bitirim C.V., Ozer Z.B., Akcali K.C. Estrogen receptor alpha regulates the expression of adipogenic genes genetically and epigenetically in rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PeerJ*. 2021;9:e12071. <https://doi.org/10.7717/peerj.12071>
  33. Sun S., Adyshev D., Dudek S., Paul A., McColloch A., Cho M. Cholesterol-Dependent Modulation of Stem Cell Biomechanics: Application to Adipogenesis. *J. Biomech. Eng.* 2019;141(8):0810051-08100510. <https://doi.org/10.1115/1.4043253>
  34. Li H., Guo H., Li H. Cholesterol loading affects osteoblastic differentiation in mouse mesenchymal stem cells. *Steroids*. 2013;78(4):426-433. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.007>
  35. Liao J., Chen X., Li Y., Ge Z., Duan H., Zou Y., Ge J. Transfer of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells influences vascular remodeling and calcification after balloon injury in hyperlipidemic rats. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:165296. <https://doi.org/10.1155/2012/165296>
  36. Shen H., Zhou E., Wei X., Fu Z., Niu C., Li Y., Pan B., Mathew A.V., Wang X., Pennathur S., Zheng L., Wang Y. High density lipoprotein promotes proliferation of adipose-derived stem cells via S1P1 receptor and Akt, ERK1/2 signal pathways. *Stem Cell Res. Ther.* 2015;6(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0090-5>
  37. Муралёва Н.А., Колосова Н.Г. Активность изменения MEK1/2-ERK1/2-сигнального пути в сети крысы с возрастом и при развитии возрастной макулярной дегенерации. *Биохимия*. 2023;88(2):274-284. <https://doi.org/10.31857/S0320972523020070>
  38. Lin Y.H., Kang L., Feng W.H., Cheng T.L., Tsai W.C., Huang H.T., Lee H.C., Chen C.H. Effects of Lipids and Lipoproteins on Mesenchymal Stem Cells Used in Cardiac Tissue Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4770. <https://doi.org/10.3390/ijms21134770>
  39. Raman N., Imran S.A.M., Ahmad Amin Noordin K.B., Wan Kamarul Zaman W.S., Nordin F. Mechanotransduction of mesenchymal stem cells (MSCs) during cardiomyocytes differentiation. *Heliyon*. 2022;8(11):e11624. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11624>
  40. Zhao L., Liu X., Zhang Y., Liang X., Ding Y., Xu Y., Fang Z., Zhang F. Enhanced cell survival and paracrine effects of mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor promote cardioprotection in myocardial infarction. *Exp. Cell Res.* 2016;344(1):30-39. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.03.024>
  41. Яблонский П.К., Суховская О.А. Влияние табакокурения на исходы и осложнения после операции коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):66-71. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-66-71>
  42. Wahl E.A., Schenck T.L., Machens H.G., Egaña J.T. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep.* 2016;6:22957. <https://doi.org/10.1038/srep22957>
  43. Siggins R.W., Hossain F., Rehman T., Melvan J.N., Zhang P., Welsh D.A. Cigarette Smoke Alters the Hematopoietic Stem Cell Niche. *Med. Sci (Basel)*. 2014;2(1):37-50. <https://doi.org/10.3390/medsci2010037>
  44. Wahl E.A., Schenck T.L., Machens H.G., Egaña J.T. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep.* 2016;6:22957. <https://doi.org/10.1038/srep22957>
  45. Kuroda M., Sakaue H. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J. Med. Invest.* 2017;64(3.4):193-196. <https://doi.org/10.2152/jmi.64.193>
  46. Olona A., Mukhopadhyay S., Hateley C., Martinez F.O., Gordon S., Behmoaras J. Adipoclast: a multinucleated fat-eating macrophage. *BMC Biol.* 2021;19(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01181-3>
  47. Liang W., Qi Y., Yi H., Mao C., Meng Q., Wang H., Zheng C. The Roles of Adipose Tissue Macrophages in Human Disease. *Front. Immunol.* 2022;13:908749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908749>
  48. Oñate B., Vilahur G., Ferrer-Lorente R., Ybarra J., Díez-Caballero A., Ballesta-López C., Moscattello F., Herrero J., Badimon L. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J.* 2012;26(10):4327-4236. <https://doi.org/10.1096/fj.12-207217>
  49. Strong A.L., Hunter R.S., Jones R.B., Bowles A.C., Dutreil M.F., Gaupp D., Hayes D.J., Gimble J.M., Levi B., McNulty M.A., Bunnell B.A. Obesity inhibits the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *J. Transl. Med.* 2016;14:27. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0776-1>
  50. Frazier T.P., Gimble J.M., Devay J.W., Tucker H.A., Chiu E.S., Rowan B.G. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol.* 2013;14:34. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-34>
  51. Lacasa D., Taleb S., Keophiphath M., Miranville A., Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology*. 2007;148(2):868-877. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0687>
  52. Gustafson B., Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *J. Biol. Chem.* 2006;281(14):9507-9516. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512077200>

53. Gustafson B., Gogg S., Hedjazifar S., Jenn Dahl L., Hammarstedt A., Smith U. Inflammation and impaired adipogenesis in hypertrophic obesity in man. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009;297(5):E999-E1003. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00377.2009>
54. Wu C.L., Diekmann B.O., Jain D., Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2013;37(8):1079-1087. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.171>
55. Avogaro A., Fadini G.P. Mechanisms of ectopic calcification: implications for diabetic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5(5):343-352. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.05>
56. Gai Via A., McCarthy M.B., Francke M., Gennaro Pipino, Mazzocca A.D., Nicola Maffulli. Francesco Oliva Hyperglycemia induces osteogenic differentiation of tendon derived mesenchymal stem cells. *J. Transl. Sci.* 2021;7(3). <https://doi.org/10.15761/JTS.1000417>
57. Бондарев А.Д., Тюрин-Кузьмин П.А. Инсулин-зависимая сигнализация в мультипотентных мезенхимных стромальных клетках жировой ткани. *Гены и клетки*. 2022;17(3):33-34. <https://doi.org/10.23868/gc122119>
58. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(10-2):116-122.
59. Barbagallo L., Li Volti G., Galvano F., Tettamanti G., Pluchinotta F.R., Bergante S., Vanella L. Diabetic human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells fail to differentiate in functional adipocytes. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2017;242(10):1079-1085. <https://doi.org/10.1177/1535370216681552>
60. Wang L., Zhang L., Liang X., Zou J., Liu N., Liu T., Wang G., Ding X., Liu Y., Zhang B., Liang R., Wang S. Adipose Tissue-Derived Stem Cells from Type 2 Diabetics Reveal Conservative Alterations in Multidimensional Characteristics. *Int. J. Stem. Cells.* 2020;13(2):268-278. <https://doi.org/10.15283/ijsc20028>

## References:

1. Kharchenko VV, Ivanov VA, Vetrov AO. Cardiac ischemia: complications, epidemiology, prevention. *Integrative trends in medicine and education*. 2022;3:149-153. (In Russian).
2. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>
3. Kramann R, Goettsch C, Wongboonsin J, Iwata H, Schneider RK, Kuppe C, Kaesler N, Chang-Panesso M, Machado FG, Gratwohl S, Madhurima K, Hutcheson JD, Jain S, Aikawa E, Humphreys BD. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628-642. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.001>
4. Xie C, Ouyang L, Chen J, Zhang H, Luo P, Wang J, Huang H. The Emerging Role of Mesenchymal Stem Cells in Vascular Calcification. *Stem Cells Int.* 2019;2019:2875189. <https://doi.org/10.1155/2019/2875189>
5. Kurenkova AD, Medvedeva EV, Newton PT, Chagin AS. Niches for Skeletal Stem Cells of Mesenchymal Origin. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:592. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00592>
6. Lin Y, Ding S, Chen Y, Xiang M, Xie Y. Cardiac Adipose Tissue Contributes to Cardiac Repair: a Review. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(4):1137-1153. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10097-4>
7. Abe H, Semba H, Takeda N. The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(9):884-894. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17009>
8. Frąk W, Wojtasińska A, Lisińska W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicine*. 2022;10(8):1938. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10081938>
9. Rossini A, Frati C, Lagrasta C, Graiani G, Scopece A, Cavalli S, Musso E, Baccarin M, Di Segni M, Fagnoni F, Germani A, Quaini F, Mayr M, Xu Q, Barbuti A, DiFrancesco D, Pompilio G, Quaini F, Gaetano C, Capogrossi MC. Human cardiac and bone marrow stromal cells exhibit distinctive properties related to their origin. *Cardiovasc Res.* 2011;89(3):650-660. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq290>
10. Ni H, Zhao Y, Ji Y, Shen J, Xiang M, Xie Y. Adipose-derived stem cells contribute to cardiovascular remodeling. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(23):11756-11769. <https://doi.org/10.18632/aging.102491>
11. Xie C, Ouyang L, Chen J, Zhang H, Luo P, Wang J, Huang H. The Emerging Role of Mesenchymal Stem Cells in Vascular Calcification. *Stem Cells Int.* 2019;2019:2875189. <https://doi.org/10.1155/2019/2875189>
12. Krawczyński A, Klimczak A. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Contribution to Angiogenic Processes in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2425. <https://doi.org/10.3390/ijms23052425>
13. Lambert C, Arderiu G, Bejar MT, Crespo J, Baldellou M, Juan-Babot O, Badimon L. Stem cells from human cardiac adipose tissue depots show different gene expression and functional capacities. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):361. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1460-1>
14. Matloch Z, Kotulák T, Haluzik M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol Res.* 2016;65(1):23-32. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933036>
15. Chang L, Garcia-Barrio MT, Chen YE. Perivascular Adipose Tissue Regulates Vascular Function by Targeting Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1094-1109. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.312464>
16. Kramann R, Goettsch C, Wongboonsin J, Iwata H, Schneider RK, Kuppe C, Kaesler N, Chang-Panesso M, Machado FG, Gratwohl S, Madhurima K, Hutcheson JD, Jain S, Aikawa E, Humphreys BD. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628-642. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.001>
17. Chen H, Liu O, Chen S, Zhou Y. Aging and Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Opportunities and Challenges in the Older Group. *Gerontology*. 2022;68(3):339-352. <https://doi.org/10.1159/000516668>
18. de Girolamo L, Lopa S, Arrigoni E, Sartori MF, Baruffaldi Preis FW, Brini AT. Human adipose-derived stem cells isolated from young and elderly women: their differentiation potential and scaffold interaction during in vitro osteoblastic differentiation. *Cytotherapy*. 2009;11(6):793-803. <https://doi.org/10.3109/14653240903079393>
19. Choudhery MS, Badowski M, Muise A, Pierce J, Harris DT. Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation. *J Transl Med.* 2014;12:8. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-8>
20. Childs BG, Baker DJ, Kirkland JL, Campisi J, van Deursen JM. Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates? *EMBO Rep.* 2014;15(11):1139-1153. <https://doi.org/10.15252/embr.201439245>
21. Nelson G, Kucheryavenko O, Wordsworth J, von Zglinicki T. The senescent bystander effect is caused by ROS-activated NF-κB signaling. *Mech Ageing Dev.* 2018;170:30-36. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.005>
22. Yang SR, Park JR, Kang KS. Reactive Oxygen Species in Mesenchymal Stem Cell Aging: Implication to Lung Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:486263. <https://doi.org/10.1155/2015/486263>
23. Liu Y, Chen Q. Senescent Mesenchymal Stem Cells: Disease Mechanism and Treatment Strategy. *Curr Mol Biol Rep.* 2020;6(4):173-182. <https://doi.org/10.1007/s40610-020-00141-0>
24. Nishikawa K, Nakashima T, Takeda S, Isogai M, Hamada M, Kimura A, Kodama T, Yamaguchi A, Owen MJ, Takahashi S, Takayanagi H. Maf promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation. *J Clin Invest.* 2010;120(10):3455-3465. <https://doi.org/10.1172/JCI42528>
25. Li H, Liu P, Xu S, Li Y, Dekker JD, Li B, Fan Y, Zhang Z, Hong Y, Yang G, Tang T, Ren Y, Tucker HO, Yao Z, Guo X. FOXF1 controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1241-1253. <https://doi.org/10.1172/JCI89511>

26. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem*. 2009 ;284(16):10601-10609. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808742200>
27. Liu M, Lei H, Dong P, Fu X, Yang Z, Yang Y, Ma J, Liu X, Cao Y, Xiao R. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells from the Elderly Exhibit Decreased Migration and Differentiation Abilities with Senescent Properties. *Cell Transplant*. 2017;26(9):1505-1519. <https://doi.org/10.1177/0963689717721221>
28. Wang Y, Qi Z, Yan Z, Ji N, Yang X, Gao D, Hu L, Lv H, Zhang J, Li M. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: A Novel Intervention Mechanism in Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:742088. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.742088>
29. Lee HJ, Lee H, Na CB, Song IS, Ryu JJ, Park JB. Evaluation of the Age- and Sex-Related Changes of the Osteogenic Differentiation Potentials of Healthy Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):520. <https://doi.org/10.3390/medicina57060520>
30. Siegel G, Kluba T, Hermanutz-Klein U, Bieback K, Northoff H, Schäfer R. Phenotype, donor age and gender affect function of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Med*. 2013; 11:46. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-46>
31. Selle M, Koch JD, Ongsiek A, Ulbrich L, Ye W, Jiang Z, Krettek C, Neunaber C, Noack S. Influence of age on stem cells depends on the sex of the bone marrow donor. *J Cell Mol Med*. 2022;26(5):1594-1605. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17201>
32. Bitirim CV, Ozer ZB, Akcali KC. Estrogen receptor alpha regulates the expression of adipogenic genes genetically and epigenetically in rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PeerJ*. 2021;9:e12071. <https://doi.org/10.7717/peerj.12071>
33. Sun S, Adyshev D, Dudek S, Paul A, McColloch A, Cho M. Cholesterol-Dependent Modulation of Stem Cell Biomechanics: Application to Adipogenesis. *J Biomech Eng*. 2019;141(8):0810051-08100510. <https://doi.org/10.1115/1.4043253>
34. Li H, Guo H, Li H. Cholesterol loading affects osteoblastic differentiation in mouse mesenchymal stem cells. *Steroids*. 2013;78(4):426-433. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.01.007>
35. Liao J, Chen X, Li Y, Ge Z, Duan H, Zou Y, Ge J. Transfer of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells influences vascular remodeling and calcification after balloon injury in hyperlipidemic rats. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:165296. <https://doi.org/10.1155/2012/165296>
36. Shen H, Zhou E, Wei X, Fu Z, Niu C, Li Y, Pan B, Mathew AV, Wang X, Pennathur S, Zheng L, Wang Y. High density lipoprotein promotes proliferation of adipose-derived stem cells via S1P1 receptor and Akt, ERK1/2 signal pathways. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0090-5>
37. Muraleva NA, Kolosova NG. Alteration of the mek1/2-erk1/2 signaling pathway in the retina with age and with the development of amd-like retinopathy. *Biochemistry*. 2023;88(2):274-284. (In Russian).
38. Lin YH, Kang L, Feng WH, Cheng TL, Tsai WC, Huang HT, Lee HC, Chen CH. Effects of Lipids and Lipoproteins on Mesenchymal Stem Cells Used in Cardiac Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4770. <https://doi.org/10.3390/ijms21134770>
39. Raman N, Imran SAM, Ahmad Amin Noordin KB, Wan Kamarul Zaman WS, Nordin F. Mechanotransduction of mesenchymal stem cells (MSCs) during cardiomyocytes differentiation. *Heliyon*. 2022;8(11):e11624. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11624>
40. Zhao L, Liu X, Zhang Y, Liang X, Ding Y, Xu Y, Fang Z, Zhang F. Enhanced cell survival and paracrine effects of mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte growth factor promote cardioprotection in myocardial infarction. *Exp Cell Res*. 2016;344(1):30-39. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.03.024>
41. Yablonsky PK, Sukhovskaya OA. Smoking influence on the outcomes and complications of coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):66-71. (In Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-66-71>
42. Wahl EA, Schenck TL, Machens HG, Egaña JT. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep*. 2016;6:22957. <https://doi.org/10.1038/srep22957>
43. Siggins RW, Hossain F, Rehman T, Melvan JN, Zhang P, Welsh DA. Cigarette Smoke Alters the Hematopoietic Stem Cell Niche. *Med Sci (Basel)*. 2014;2(1):37-50. <https://doi.org/10.3390/medsci2010037>
44. Wahl EA, Schenck TL, Machens HG, Egaña JT. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep*. 2016;6:22957. <https://doi.org/10.1038/srep22957>
45. Kuroda M, Sakaue H. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J Med Invest*. 2017;64(3.4):193-196. <https://doi.org/10.2152/jmi.64.193>
46. Olona A, Mukhopadhyay S, Hateley C, Martinez FO, Gordon S, Behmoaras J. Adipoclast: a multinucleated fat-eating macrophage. *BMC Biol*. 2021;19(1):246. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01181-3>
47. Liang W, Qi Y, Yi H, Mao C, Meng Q, Wang H, Zheng C. The Roles of Adipose Tissue Macrophages in Human Disease. *Front Immunol*. 2022;13:908749. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908749>
48. Oñate B, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, Ybarra J, Díez-Caballero A, Ballesta-López C, Moscattello F, Herrero J, Badimon L. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J*. 2012;26(10):4327-4236. <https://doi.org/10.1096/fj.12-207217>
49. Strong AL, Hunter RS, Jones RB, Bowles AC, Dutreil MF, Gaupp D, Hayes DJ, Gimble JM, Levi B, McNulty MA, Bunnell BA. Obesity inhibits the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *J Transl Med*. 2016;14:27. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0776-1>
50. Frazier TP, Gimble JM, Devay JW, Tucker HA, Chiu ES, Rowan BG. Body mass index affects proliferation and osteogenic differentiation of human subcutaneous adipose tissue-derived stem cells. *BMC Cell Biol*. 2013;14:34. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-34>
51. Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology*. 2007;148(2):868-877. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0687>
52. Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem*. 2006;281(14):9507-9516. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512077200>
53. Gustafson B, Gogg S, Hedjazifar S, Jenndahl L, Hammarstedt A, Smith U. Inflammation and impaired adipogenesis in hypertrophic obesity in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(5):E999-E1003. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00377.2009>
54. Wu CL, Diekmann BO, Jain D, Guilak F. Diet-induced obesity alters the differentiation potential of stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and infrapatellar fat pad: the effects of free fatty acids. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1079-1087. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.171>
55. Avogaro A, Fadini GP. Mechanisms of ectopic calcification: implications for diabetic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(5):343-352. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.05>
56. Gaii Via A, McCarthy MB, Francke M, Gennaro Pipino, Mazzocca AD, Nicola Maffulli. Francesco Oliva Hyperglycemia induces osteogenic differentiation of tendon derived mesenchymal stem cells. *J Transl. Sci*. 2021;7(3). <https://doi.org/10.15761/JTS.1000417>
57. Bondarev AD, Tyurin-Kuzmin PA. Insulin-dependent signaling in multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue. *Genes and cells*. 2022;17(3): 33-34. (In Russian). <https://doi.org/10.23868/gc122119>
58. Demidova TY, Zenina SG. Insulin resistance and its role in the development of diabetes and other conditions. current modalities to improve insulin sensitivity. *Russian medical inquiry*. 2019;3(10-2):116-122. (In Russian).
59. Barbagallo I, Li Volti G, Galvano F, Tettamanti G, Pluchinotta FR, Bergante S, Vanella L. Diabetic human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells fail to differentiate in functional adipocytes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(10):1079-1085. <https://doi.org/10.1177/1535370216681552>
60. Wang L, Zhang L, Liang X, Zou J, Liu N, Liu T, Wang G, Ding X, Liu Y, Zhang B, Liang R, Wang S. Adipose Tissue-Derived Stem Cells from Type 2 Diabetics Reveal Conservative Alterations in Multidimensional Characteristics. *Int J Stem Cells*. 2020;13(2):268-278. <https://doi.org/10.15283/ijsc20028>

## Сведения об авторах

**Слесарева Тамара Александровна**, аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-0749-4093

**Евгения Геннадьевна Учасова**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-4321-8977

**Дылева Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отделения диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-6890-3287

**Екатерина Владимировна Белик**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6).

**Вклад в статью:** получение и анализ данных, редактирование и написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-3996-3325

**Груздева Ольга Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая лабораторией исследования гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, Кемерово, бульвар им. академика Леонида Барбараша, стр. 6); заведующая кафедрой медицинской биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0002-7780-829X

## Authors

**Dr. Tamara A. Slesareva**, MD, PhD Student, Pathological physiology Department, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-0749-4093

**Dr. Evgenia G. Uchasova**, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-4321-8977

**Dr. Yuliya A. Dyleva**, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-6890-3287

**Dr. Ekaterina V. Belik**, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation).

**Contribution:** manuscript writing, editing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-3996-3325

**Prof. Olga V. Gruzdeva**, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, (6, Academician Leonid Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation); Head of the Medical Biochemistry Department, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0002-7780-829X

Статья поступила: 19.07.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 19.07.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 617.55-009.7-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-107-119>

# БОЛИ В ЖИВОТЕ: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

ПОДОЛУЖНЫЙ В. И.\*

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

## Резюме

Более 80 % пациентов, обращающихся в дежурный общехирургический стационар, составляют пациенты с жалобами на боли в животе. В работе даны современные представления о динамике заболеваемости часто встречающейся острой абдоминальной хирургической патологии в Кузбассе с 1993 по 2023 годы. Сравнительный анализ проводился между первым и последним десятилетиями и выявил к 2023 году лидирующие позиции острого холецистита – 122 заболевших на сто тысяч населения в год. Этот уровень наблюдался как в первое, так и в третье десятилетие. Среднегодовое число пролеченных с острым панкреатитом увеличилось с 64,3 до 109,6 на сто тысяч жителей, прирост составил 70,4 %. А количество больных с острым аппендицитом, напротив, уменьшилось с 190,8 до 93,5 на сто тысяч, убыль 51 %. Четвёртую позицию занимают пациенты с кишечной непроходимостью, заболеваемость в первое и третье десятилетие составила соответственно 41,7 и 45,2 на сто тысяч, прирост 8,4 %. В динамике тридцатилетнего наблюдения отмечается снижение числа оперированных с перфоративной язвой желудка и 12-перстной кишки на 47,3 %, заболеваемость была соответственно 28,8 и 15,2 на 100 000. Напротив, среднегодовое число пролеченных с ущемлённой

грыжей увеличилось на 35,1 %, заболеваемость выросла с 29,9 до 39,8 на сто тысяч жителей области. Сильные, крайне интенсивные боли в животе в начале заболевания наблюдаются у 0,1–2 % госпитализированных с острым крупноочаговым панкреонекрозом, странгуляционной кишечной непроходимостью, перфоративной язвой и острой мезентериальной ишемией. В лекции изложены вопросы диагностики ургентной абдоминальной хирургической патологии с учётом характера, интенсивности и локализации боли. Отдельно рассмотрены вопросы хирургической тактики при разлитых, нелокализованных, крайне интенсивных болях и дифференциальная диагностика с синдромом перитонизма, псевдоперитонитами.

**Ключевые слова:** боли в животе, «острый живот», острый холецистит, острый панкреатит, острый аппендицит, перфоративная язва, ущемлённая грыжа, кишечная непроходимость, острая мезентериальная ишемия, заболеваемость, диагностика.

## Конфликт интересов

Подолужный В. И. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Для цитирования:

Подолужный В.И. Боли в животе: принципы диагностики ургентной абдоминальной хирургической патологии. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 107-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-107-119>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Подолужный Валерий Иванович, 603056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: [pvi2011@mail.ru](mailto:pvi2011@mail.ru)

© Подолужный В.И.

## LECTURE

# ABDOMINAL PAIN, PRINCIPLES OF DIAGNOSIS OF URGENT ABDOMINAL SURGICAL PATHOLOGY

VALERY I. PODOLUZHNY\*<sup>1</sup>

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

## English ►

**Abstract**

Over 80 % of patients seeking treatment at the general surgical hospital on duty complain of abdominal pain. The paper presents current understanding of the dynamics of incidence of common acute abdominal surgical pathology in Kuzbass from 1993 to 2023. A comparative analysis was conducted between the first and last decades and revealed that acute cholecystitis was the leading cause by 2023 – 122 cases per hundred thousand population per year. This level was observed in both the first and third decades. The average annual number of patients treated for acute pancreatitis increased from 64.3 to 109.6 per hundred thousand residents, an increase of 70.4 %. On the contrary, the number of patients with acute appendicitis decreased from 190.8 to 93.5 per hundred thousand, a decrease of 51%. The fourth position is occupied by patients with intestinal obstruction; the incidence in the first and third decades was 41.7 and 45.2 per hundred thousand, respectively, an increase of 8.4%. In the dynamics of thirty-year observation, there was a decrease in the number of people operated on with perforated gastric and duodenal ulcers by 47.3 %, the incidence was 28.8 and 15.2 per 100,000, respectively. On

the contrary, the average annual number of people treated with strangulated hernia increased by 35.1 %, the incidence increased from 29.9 to 39.8 per hundred thousand residents of the region. Severe, extremely intense abdominal pain at the onset of the disease is observed in 0.1–2 % of hospitalized patients with acute large-focal pancreatic necrosis, strangulation intestinal obstruction, perforated ulcer, and acute mesenteric ischemia. The lecture outlines the issues of diagnosing urgent abdominal surgical pathology, taking into account the nature, intensity and localization of pain. Issues of surgical tactics for diffuse, non-localized, extremely intense pain and differential diagnosis with peritonism syndrome and pseudoperitonitis are separately considered.

**Keywords:** Abdominal pain, «a sharp belly», acute cholecystitis, acute pancreatitis, acute appendicitis, perforated ulcer, strangulated hernia, intestinal obstruction, acute mesenteric ischemia, morbidity, diagnostics.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Funding**

There was no funding for this project.

**For citation:**

Valery I. Podoluzhny. Abdominal pain: diagnostic principles of urgent abdominal surgical pathology. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 107-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-107-119>

**\*Corresponding author:**

Dr. Valery I. Podoluzhny, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: [pvi2011@mail.ru](mailto:pvi2011@mail.ru)

© Valery I. Podoluzhny

**Введение**

С болями в животе сталкивается каждый человек, более 80 % обращений в ургентном порядке в дежурное общехирургическое отделение медицинской организации составляют пациенты с жалобами на боли в животе. В большинстве случаев они не несут большой опасности, но есть болевой синдром, являющийся проявлением ургентной хирургической

патологии, требующей неотложной помощи. Чаще всего он связан с острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости. В 2020–2023 годы доля госпитализированных в хирургическое отделение Кузбасской клинической больницы скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского с болями в животе составляла около 90 %. Самые частые причины острой боли в животе у взрослых –

острый холецистит, острый панкреатит, острый аппендицит, острая кишечная непроходимость, ущемлённая грыжа, перфорация полого органа, а также спастические боли – кишечная, почечная, желчная колики и мезаденит. При болях в животе у пожилых людей, страдающих атеросклерозом, аритмией или недавно перенесших инфаркт миокарда, следует заподозрить мезентериальную ишемию. Существуют отраженные боли при патологии вне брюшной полости и психогенные боли, чаще на фоне депрессии.

В лекции изложены современные подходы по выявлению острой хирургической патологии при болях в животе, показана эпидемиология этих заболеваний, дана характеристика болей, указаны чаще всего встречающиеся заболевания при локализованных болях и изложены трудности и алгоритм действий при разлитых болях. Локализованные боли (в подреберьях, эпигастрии, отделах мезогастрия и гипогастрия) заставляют врача действовать по стандартным алгоритмам. Для каждой области есть доминирующий диагноз. Причинами болей могут быть хирургические, гинекологические, урологические, неврологические заболевания, требующие стандартных параклинических методов обследования, подтверждающих заболевание. Озадачивают врача нелокализованные боли в животе, и в этом случае необходимо исключать острые заболевания органов брюшной полости, требующие экстренного хирургического вмешательства. При воспалительных заболеваниях желудка и кишечника, желчного пузыря, механической обструкции полых органов, сосудистых нарушениях вовлекается в воспалительный и деструктивный процесс брюшина, появляются перитонеальные симптомы. Этого нет при отраженных болях экстраабдоминального происхождения – плевральной патологии, инфаркте миокарда и заболеваниях позвоночника.

Особое место в связи с быстротой развития необратимых изменений в тканях, ограничения сроков своевременной диагностики и эффективного лечения занимают странгуляционная кишечная непроходимость и острая мезентериальная ишемия. Необходимо по-разному реагировать на абдоминальные боли разной локализации и интенсивности. Мы рассмотрим вопросы диагностики чаще всего встречающихся локализованных и нелокализованных абдоминальных болей разного характера. При сочетании болей в животе и интоксикации обязателен осмотр больного хирургом.

### Актуальность проблемы и статистика

Заболеваемость острой хирургической патологией органов брюшной полости разнится по годам и странам. Имеются гендерные и возрастные различия. Острая хирургическая патология органов брюшной полости и передней брюшной стенки является одной из актуальных проблем ургентной хирургии. Несмотря на разнородность клинических проявлений, острый аппендицит, острый холецистит, острый панкреатит, перфоративную язву, кишечную непроходимость и ущемлённую грыжу живота объединяют боли в животе, наиболее частая их встречаемость и высокая угроза для жизни больного при поздней диагностике. Анализ динамики заболеваемости часто встречающейся острой абдоминальной хирургической патологии в Кузбассе за последние тридцать лет выявил лидирующие позиции острого холецистита – 122 заболевших на сто тысяч населения в год, как в первое, так и в третье десятилетие. Среднегодовое число пролеченных с острым панкреатитом увеличилось с 64,3 до 109,6 на сто тысяч, прирост составил 70,4 %. А количество больных с острым аппендицитом, напротив, уменьшилось с 190,8 до 93,5 на сто тысяч, убыль 51 % (таблица 1).

Таким образом, наиболее частыми причинами болей в животе являются острый холецистит, острый панкреатит и острый аппендицит. Четвёртую позицию занимают пациенты с кишечной непроходимостью. Заболеваемость в первое и третье десятилетие составила соответственно 41,7 и 45,2 на сто тысяч, прирост 8,4 %. В динамике тридцатилетнего наблюдения отмечается снижение числа оперированных с перфоративной язвой желудка и 12-перстной кишки на 47,3 %, заболеваемость была соответственно 28,8 и 15,2 на 100 000. Напротив, среднегодовое число пролеченных с ущемлённой грыжей увеличилось на 35,1 %, заболеваемость выросла с 29,9 до 39,8 на сто тысяч жителей Кемеровской области.

В большинстве публикаций последних лет повсеместно отмечается рост числа больных с острым панкреатитом, острым холециститом и ущемлёнными грыжами живота [1–5], наибольший рост заболеваемости отмечается во всём мире при остром панкреатите [6–9]. Острый холецистит составляет до 9–10 % госпитализаций по поводу острой боли в животе [10,11]. Однако в странах Африки распространённость неотложной хирургической патологии

Таблица 1.

Среднегодовое количество пролеченных больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости в расчёте на 100 000 населения Кемеровской области по десятилетиям.

Table 1.

Average annual number of patients treated with acute surgical pathology of the abdominal cavity organs per 100,000 population of the region by decades

| Хирургическая патология<br>Surgical diseases                                                         | Группа 1<br>1993–2002 годы<br>Group 1<br>1993–2002<br>(M ± m) | Группа 2<br>2014–2023 годы<br>Group 2<br>2014–2023<br>(M ± m) | Прирост или убыль в<br>процентах<br>Increase or<br>decrease, % |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Острый аппендицит<br>Acute appendicitis                                                              | 190,8±27,6                                                    | 93,5±17,3                                                     | 51,0 %                                                         |
| Острый холецистит<br>Acute cholecystitis                                                             | 122,6±22,0                                                    | 122,8±15,5                                                    | 0,2 %                                                          |
| Острый панкреатит<br>Acute pancreatitis                                                              | 64,3±11,5                                                     | 109,6±7,8                                                     | 70,4 %                                                         |
| Острая кишечная<br>непроходимость<br>Acute intestinal obstruction                                    | 41,7±4,7                                                      | 45,2±6,1                                                      | 8,4 %                                                          |
| Перфоративная язва желудка<br>и 12-перстной кишки<br>Perforated ulcer of the stomach<br>and duodenum | 28,8±6,3                                                      | 15,2±4,5                                                      | 47,3 %                                                         |
| Ущемлённая<br>грыжа живота<br>Strangulated<br>abdominal hernia                                       | 29,9±4,2                                                      | 39,8±3,5                                                      | 35,1 %                                                         |

гии брюшной полости последние годы была другой: острый аппендицит – 30,0 %; кишечная непроходимость – 28,6 %; перитонит – 26,6 %; ущемленные грыжи – 13,4 % [12]. Одной из самых распространённых операций в мире остаётся аппендэктомия, даже отмечается рост числа аппендэктомий в ряде стран Африки [13,14]. Группа сотрудничества по аппендициту GBD (Global Burden of Disease Study) 2021 выявила в 2021 году глобальный стандартизированный по возрасту коэффициент заболеваемости острым аппендицитом, равный 214 (174–274) на 100 000, что соответствует 17 миллионам новых случаев. Самый высокий уровень заболеваемости был в Азиатско-Тихоокеанском регионе с высоким уровнем дохода – 364 (286–475) на 100 000, а самый низкий – в странах Западной Африки к югу от Сахары – 81,4 (63,9–109) на 100 000 [15]. В целом всемирный обзор заболеваемости острым аппендицитом выявляет 100 случаев на 100 000 населения в год, у мужчин несколько чаще, чем у женщин [16]. Сообщается, что в США пожизненный риск развития заболевания около 8,6 % у мужчин и 6,7 % у женщин [17]. Пик заболеваемости острым аппендицитом приходится на возрастную группу от 20 до 30 лет, после 70 лет число больных минимально [18].

В России отмечается отчётливое снижение больных с перфоративными гастродуоденальными язвами [19], в том числе в 2023 году в Кузбассе прооперировали 318 человек против 701 в 1993 г. В целом литературные данные по числу операций при перфоративных язвах раз-

норечивы [20–23]. Остается на высоком уровне число госпитализируемых с кишечной непроходимостью [24,25], заболевание является распространённым показанием к экстренной лапаротомии [26]. На протяжении десятилетий осложненные паховые грыжи были определены как ведущая причина кишечной непроходимости [27]. Ущемлённые грыжи – частая хирургическая патология с тенденцией к росту [28,29]. На 18 % увеличился объем этих операций во время пандемии COVID-19 [30].

#### Характер боли в животе

Боль при остром животе может быть постоянной и приступообразной. Приступообразная боль вызывается спазмом гладкой мускулатуры полых внутренних органов – желчевыводящих путей и желчного пузыря, мочеочника, кишки, иннервируемых вегетативной нервной системой. В зависимости от локализации различают кишечную, почечную и желчную колики. При кишечной непроходимости боли схваткообразные, могут сочетаться с рвотой, вздутием живота, задержкой стула. Постоянная боль свидетельствует о воспалительных и деструктивных изменениях в тканях органов брюшной полости, особенно в сочетании с симптомами интоксикации.

#### Интенсивность болей

Различают тупые, ноющие и сильные, нестерпимые, крайне интенсивные боли. Крайне интенсивные боли с явлениями болевого шока свидетельствуют о развивающемся некрозе. Это либо острая артериальная мезентеральная ишемия, либо странгуляционная кишечная

непроходимость, либо острый крупноочаговый панкреонекроз. Для панкреонекроза характерна боль в верхних отделах живота, при ишемическом некрозе кишечника она может быть не локализованной и носить диффузный характер. При странгуляционной непроходимости фаза «илеусного крика» со схваткообразными болями продолжается минимум 2–4 часа, затем на фоне кажущегося благополучия боль теряет свой схваткообразный характер, становится постоянной и менее интенсивной. При остром нарушении артериального мезентериального кровообращения боль постоянная интенсивная, при венозном мезентериальном тромбозе она вначале заболевания слабо выражена. Внезапные сильные, «кинжальные» боли в эпигастрии в 97,6 % выявляются в начале заболевания и при гастродуоденальной перфоративной язве, причём у половины больных перфорация является первым проявлением нераспознанной ранее язвенной болезни.

#### **Локализованные боли**

Мы рассмотрим патологию, с которой чаще всего встречается дежурный врач.

**Боли в правом подреберье.** Доминирующий диагноз – гепатобилиарная патология, и, прежде всего, необходимо исключить острый холецистит. При желчнокаменной болезни и остром холецистите диагностике помогут данные анамнеза: выявленный ранее холецистолитиаз, употребление накануне острой и жирной пищи, имеющаяся иррадиация болей в правое надплечье. Боли могут сопровождаться тошнотой, рвотой, желтухой, тахикардией, гипертермией. При пальпации выявляются болезненность, напряжение мышц, иногда удаётся пропальпировать увеличенный, болезненный желчный пузырь. В анализе крови лейкоцитоз, возможны гипербилирубинемия и гиперамилаземия. Убедительным подтверждением диагноза «острый холецистит» будут пять УЗИ-признаков заболевания – увеличение в размерах желчного пузыря, утолщение его стенок, выпот в правом подреберье, отслоение желчного пузыря от ложа (симптом двойного контура) и обнаружение конкрементов в просвете пузыря. Нормой при УЗИ желчного пузыря считается его длина 60–100 мм, ширина 30–50 мм, толщина стенок – не более 3 мм. Внутренний диаметр долевых желчных протоков не превышает 2–3 мм, общего желчного протока – 4–7 мм. При невыраженном болевом синдроме и утолщённых стенках может быть рак желчного пузыря, же-

лательно выполнить и томографическое исследование. При гипербилирубинемии и гиперамилаземии необходима дуоденоскопия для исключения обтурационного папиллолитиаза.

При отсутствии параклинических данных в пользу острого холецистита и наличии перитонеальных симптомов необходимо исключить острый аппендицит с подпечёчным расположением червеобразного отростка и перфоративную язву желудка или 12-перстной кишки. Диагностике перфоративной язвы поможет язвенный анамнез, острое начало (симптом перфорации), газ в брюшной полости под правым куполом диафрагмы на обзорной рентгенограмме брюшной полости стоя, ФГДС (пневмогаструм) с повторным снимком на свободный газ, УЗИ (наличие жидкости в брюшной полости) и лапароскопия.

Острый аппендицит помогут диагностировать симптом Кохера в анамнезе (появление болей в эпигастрии и их смещение вправо), перитонеальные симптомы при отсутствии данных за острый холецистит и перфоративный перитонит и лапароскопия. Перитонеальные симптомы могут быть и при перфорации опухоли печёчного угла толстой кишки. Дооперационной диагностике могут помочь кишечный анамнез (вздутие живота, кровь в стуле), похудание с анемизацией, пальпаторное определение опухоли, томографическое исследование и лапароскопия.

Перитонеальные симптомы в правом подреберье у женщин могут встречаться при генитальной патологии, когда в горизонтальном положении наблюдается заброс жидкости из малого таза по правому боковому каналу в подпечёчное пространство. Диагностике помогут гинекологический анамнез (выделения из влагалища, задержка месячных), данные пункции брюшной полости под контролем УЗИ и лапароскопия.

Болевой и интоксикационные синдромы без перитонеальных симптомов могут быть при плевропневмонии справа. Уточнению диагноза помогут высокая температура, кашель, одышка, ослабление дыхания и хрипы при аускультации, рентгенография или томография грудной клетки. Подтверждением острого гепатита будут гипербилирубинемия, значительное повышение уровня АЛТ и АСТ в сыворотке крови, маркеры гепатита, биопсия печени. Для корешковых и невралгических болей не характерны симптомы интоксикации, отмечается усиление болей

при движении, наибольшая боль при пальпации паравертебрально и по межреберью. Помогает новокаиновая блокада. Значительный болевой синдром без проявлений интоксикации отмечается при опоясывающем лишае. Диагноз выясняется при появлении на коже высыпаний. Необходимо помнить и о холецистокардиальном синдроме, поэтому при болях в верхних отделах живота всем пациентам старше 50 лет необходимо делать ЭКГ.

#### **Боли в эпигастральной области**

Наиболее частой причиной болей (25 %) является острый панкреатит, он занимает к 2024 году второе место в ургентной абдоминальной хирургической патологии. О панкреатите необходимо думать, если в анамнезе желчнокаменная болезнь (ЖКБ) или злоупотребление алкоголем. По данным В. С. Савельева, в 95 % случаев боли при панкреатите локализуются в эпигастральной области, в 65 % носят опоясывающий характер, в 4 % – умеренные, в 40 % – сильные, в 50 % – очень сильные, в 6 % – нестерпимые, сопровождающиеся коллапсом. Чем выраженнее болевой синдром, тем в будущем будет больше площадь некроза ткани поджелудочной железы. Боль сочетается с рвотой, вздутием живота, тахикардией при нормальной температуре, бледностью или желтушностью кожных покровов, одышкой.

Параклинически выявляются гиперамилаземия или гиперлипаземия, возможны гипербилирубинемия, гипергликемия. На УЗИ признаки заболевания: увеличение размеров и нечёткость контуров поджелудочной железы, снижение эхогенности, наличие свободной жидкости в брюшной полости. При неясности диагноза показано выполнение КТ или МРТ. Картина морфологических изменений острого панкреатита на КТ и МРТ схожа. При гиперамилаземии и гипербилирубинемии для исключения обтурационного папиллолитиаза необходима экстренная дуоденоскопия. При билиарном панкреатите предпочтительна МРТ, позволяющая визуализировать гепатикохоledох, холедохолитиаз можно выявить и на эндоУЗИ. Для оценки конфигурации некроза железы допустимо выполнение перфузионной КТ. Подтверждением острого панкреатита при томографическом обследовании являются отёк железы, расширение вирсунгова протока и обнаружение паранепанкреатических жидкостных скоплений. Для уточнения диагноза или с лечебной целью для санации брюшной полости при ферментативном пе-

ритоните или наложения холецистостомы выполняется лапароскопия.

Причинами боли в эпигастрии могут быть обтурационный холедохолитиаз с желтухой и холангитом, расширением общего желчного протока по данным УЗИ и МРТ, требующий ретроградного вмешательства на фатеровом сосочке. Эпигастральные боли заставляют думать и о патологии желудка (пенетрация, перфорация язвы, острый гастрит). Обследование может включать ФГДС, снимок брюшной полости стоя на поиск свободного газа под правым куполом диафрагмы.

В 30 % острый аппендицит начинается с ноющих болей в эпигастрии (симптом Кохера), через несколько часов они смещаются в правую подвздошную область. Редко встречается ущемлённая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эндоскопия, рентгеноскопия желудка в положении Тренделенбурга и томография уточняют диагноз. Существует абдоминальная форма инфаркта миокарда, о которой необходимо помнить у пациентов старше 45–50 лет. Интенсивные спонтанные боли в животе у пожилого пациента появляются при формировании расслаивающей аневризмы брюшной аорты, которую можно выявить на УЗИ или МРТ. Возможны симптомы анемии, ослабления пульса на ногах. Боль может отдавать в поясничный отдел, сопровождаться тошнотой и позывами на рвоту. Эти пациенты нуждаются в экстренной специализированной хирургической помощи.

#### **Боли в правой подвздошной области**

Если боли носят постоянный характер, необходимо исключить острый аппендицит. Основными симптомами являются боли в животе, интоксикация и в 40 % – диспепсия. При флегмонозных и гангренозных изменениях в отростке в воспалительный процесс вовлекается брюшина, и это облегчает диагностику. Следует отметить, что у 16–40 % детей на момент постановки диагноза наблюдается осложнённый аппендицит, предиктором которого может быть нарушение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам в анализе крови [31]. Выявление при пальпации живота болезненности, мышечного напряжения и симптомов раздражения брюшины (Щёткина-Блюмберга, Воскресенского и др.) в правой подвздошной области, тахикардии, лейкоцитоза и гипертермии является показанием к хирургическому вмешательству. УЗИ может выявить выпот

в животе, инфильтрированные ткани и аппендикулярный инфильтрат [32]. В сомнительных случаях для уточнения диагноза широко используется лапароскопия. Дифференцировать острый аппендицит приходится с почечной коликой справа. В пользу почечной колики говорят приступообразная боль, купирующаяся спазмолитиками, урологическая иррадиация болей, дизурия, изменения в анализе мочи. На УЗИ, КТ, обзорной и экскреторной урографии выявляются конкременты и расширение полостной системы почки справа. В правой подвздошной области боли могут встречаться и при генитальной патологии у женщин. Уточнению диагноза помогут гинекологический анамнез, иррадиация болей в прямую кишку, пункция заднего свода влагалища, УЗИ и лапароскопия. Острый аппендицит необходимо дифференцировать с прикрытой перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки, когда дуоденальное содержимое стекает в подвздошную область. Диагностике помогают язвенный анамнез, симптом перфорации (кинжальные боли в эпигастрии, которых не бывает при остром аппендиците), отсутствие печёночной тупости, свободный газ на обзорном снимке стоя (серповидная полоска), ФГДС для обнаружения язвы с повторным снимком на предмет серповидной полоски, УЗИ (жидкость в брюшной полости), лапароскопия. Мезентериальный лимфаденит также зачастую приходится дифференцировать с острым аппендицитом. При этом есть боль, может быть повышение температуры, но не характерны перитонеальные симптомы (мышечное напряжение и раздражение брюшины). Окончательно уточняет диагноз лапароскопия. Болевой синдром может наблюдаться и при патологии кишечника – раке слепой кишки, болезни Крона (терминальный илеит), язвенном колите. Помогают диагностике нарушение стула, кровь в стуле, лапароскопия. Колоноскопия выполняется при отсутствии перитонита и исключении острого аппендицита. Острый аппендицит могут имитировать корешковые боли при остеохондрозе. При этом отмечается усиление болей при движении, наибольшая боль при пальпации паравертебрально и по межреберью. Помогают диагностике новокаиновые блокады в зону болезненных паравертебральных точек, отсутствие интоксикации, данные спондилограмм и МРТ позвоночника. Динамическое наблюдение за пациентом с бо-

лями в животе неясного генеза может закончиться на вторые – третьи сутки появлением герпетических высыпаний.

#### **Боли в левом подреберье**

Боли в левом подреберье чаще всего связаны с патологией желудка, поджелудочной железы, левой почки, заболеванием лёгкого и плевры, толстой кишки, селезёнки, могут носить корешковый, невралгический характер. Многочасовые наблюдения и полуплановые дообследования проводятся при отсутствии угрожающих жизни состояний – перитонеальных симптомов, проявлений странгуляционной кишечной непроходимости, острой мезентериальной ишемии и кровотечений.

#### **Боли в левой подвздошной области**

Доминирующими диагнозами для взрослого пациента сегодня являются осложнённый дивертикулёз или опухоль сигмовидной кишки. Дивертикулы встречаются в 44,7 % – 48,1 % у взрослых [33,34]. Дивертикулы чаще всего локализованы в сигмовидной кишке [35,36], наиболее частые осложнения заболевания – дивертикулит, перфорация и кровотечение. Причиной перфорации толстой кишки в 81,2 % является дивертикул [37]. Болевой синдром появляется при дивертикулите и перфорации. Перфорация дивертикула сопровождается перитонеальными симптомами. Рак толстой кишки встречается у 13 человек на 100 000 населения, причём в 50 % опухоль локализуется в сигмовидной кишке. Выраженный болевой синдром в левой подвздошной области появляется при перфорации опухоли. У этих больных зачастую в анамнезе выявляются нарушения функции кишечника, метеоризм, преходящие боли в животе. При перитонеальной симптоматике пациентов необходимо оперировать. При отсутствии последних необходимо дообследование (ирригоскопия, колоноскопия). При болях в левой подвздошной области возможны мочеочниковые колики слева, корешковые боли и генитальная патология у женщин.

#### **Боли в гипогастрии**

При болях в нижних отделах живота доминирующим диагнозом у женщин являются генитальные заболевания. Основные из них – сальпингит, апоплексия яичника, перекрут кисты, прервавшаяся трубная беременность. Месячные могут сопровождаться болями внизу живота. При апоплексии яичника и прервавшейся трубной беременности развивается гемоперитонеум. После небольшого поступле-

ния крови в брюшную полость клиническая картина проявляется в основном болью в животе, иррадиирующей в прямую кишку. При кровопотере более 15 % ОЦК появляются симптом «ваньки-встаньки», бледность, тахикардия, снижение давления, тошнота, иногда жидкий стул, симптом Щеткина-Блюмберга при мягком животе. При кровопотере средней степени тяжести боли в животе могут быть без четкой локализации с сохраняющейся иррадиацией в прямую кишку. Апоплексия яичника сопровождается событиями во вторую фазу менструального цикла, при трубной беременности отмечается задержка месячных. При перекруте кисты боли могут носить приступообразный характер. Сальпингит сопровождается симптомами интоксикации, при пальпации живота возможно выявление защитного напряжения мышц брюшной стенки и перитонеальных симптомов. Диагностику помогут УЗИ, пункция заднего свода влагалища, лапароскопия. При болях и, тем более, симптомах интоксикации у мужчин и у женщин необходимо исключать острый аппендицит с тазовым расположением отростка. Боли внизу живота в сочетании с нарушениями мочеиспускания могут быть проявлениями цистита, простатита у мужчин. Чрезвычайно редким осложнением тазово-прямокишечного парапроктита является опорожнение гнойника в брюшную полость. В этой ситуации появляются перитонеальные симптомы и показания к хирургическому вмешательству.

#### **Разлитые боли в животе**

Прежде всего необходимо исключить воспалительный или перфоративный перитонит, который является причиной двух третей смертей при абдоминальной хирургической патологии. В реактивную стадию заболевания поступает около 50 % пациентов. Для неё характерны боль в животе, тошнота, рефлекторная рвота, тахикардия, при пальпации боль и напряжение мышц брюшной стенки, симптом Щеткина-Блюмберга, симптом Менделя (болезненное постукивание по брюшной стенке), симптом Рязанова (не может втянуть живот). В токсическую стадию боль в животе уменьшается (мнимое благополучие), нарастает интоксикация, пульс 120–140 уд/мин, гипертермия, вздутие живота (нет кишечной перистальтики), больной заторможен, симптомы раздражения брюшины, жидкость в отлогах местах живота. И в терминальную стадию страдает ЦНС, наблюдается спутанность сознания, на пальпацию жи-

вота больной мало реагирует, присоединяется полиорганная недостаточность, финал абдоминального сепсиса.

При воспалительном перитоните можно выявить в начале заболевания постепенно нарастающие локализованные боли. При перфоративном перитоните острые «кинжальные» боли с начала заболевания. Пневмоперитонеум (отсутствие печёночной тупости) говорит о перфорации полого органа (желудка, кишки). Непостоянным симптомом является определяемый экссудат в брюшной полости. Клинические симптомы перитонита подкрепляются лабораторными данными: возрастанием лейкоцитарного индекса интоксикации или соотношения нейтрофилы/лимфоциты; признаками дегидратации и сгущения крови (по показаниям гематокрита); повышением осмолярности плазмы и содержания молекул средней массы; показателями избыточного перекисного окисления липидов (по концентрации малонового альдегида). Снижение парциального давления кислорода, падение концентрационного индекса по креатинину и мочеvine, нарастание азотемии, билирубинемии и активности маркеров цитолиза гепатоцитов позволяют предположить начальные проявления полиорганной недостаточности.

К рентгенологическим признакам перитонита относятся: свободный газ в брюшной полости (серповидная полоска), высокое стояние купола диафрагмы, наличие реактивных воспалительных изменений в нижних отделах легких и плевральной полости. При паралитическом состоянии тонкой кишки в ее просвете определяются газы и многочисленные мелкие уровни жидкости. В брюшной полости в норме содержится до 20 мл жидкости, при перитоните её количество возрастает. И мелкие многочисленные уровни жидкости в тонкой кишке, и жидкость в брюшной полости можно выявить на обзорном снимке, при проведении КТ или УЗИ. Для диагностики перитонита достаточно результативна лапароскопия. При этом выявляются гиперемия брюшины, уменьшение ее блеска до его полного отсутствия, фибриновые наложения, жидкий экссудат (серозный, гнойный, гнилостный, геморрагический), отек и инфильтрация сальника, брыжеек, стенок кишечника. Большую диагностическую ценность в таких случаях имеет лапароцентез (промывание брюшной полости стерильным физиологическим раствором и контроль за содержимым,



тальность составила 54,5 %, только при изолированном хирургическом лечении она 71,4 % и при консервативном лечении 100% [40]. В целом летальность при остром нарушении артериального мезентериального кровообращения более 65–70 %, при венозном тромбозе – 20–50 % [46]. Следует отметить, что при незначительных колебаниях числа жителей в г. Кемерово с 2010 по 2019 годы ежегодно лечили с мезентериальным тромбозом в среднем 10–16 пациентов в год, в «ковидном» 2020 году прооперировали с острой мезентериальной ишемией 21 больного, что составило 1,2 % от всех пациентов, находившихся на лечении. Рост, видимо, связан с повреждением эндотелия сосудов новой короновирусной инфекцией, появившейся в регионе в конце 2019 года.

При развитии странгуляционной кишечной непроходимости (завороте, узлообразовании или внутреннем ущемлении) на фоне выраженных постоянных болей, не проходящих между

схватками, уже в первые часы появляется пневматоз тонкой кишки, через час рентгенологически можно обнаружить «чаши Клойбера». Лучевая диагностика выявляет расширенные и спавшиеся петли кишечника, маятникообразную перистальтику, поперечную исчерченность кишки (симптом керкринговых складок). При подозрении на странгуляционную толстокишечную непроходимость используют контраст для ирригоскопии в поисках заворота сигмы или ободочной кишки. Странгуляционную ОКН необходимо в 100 % случаев экстренно оперировать в первые 1–3 часа. Если оперируют в первые 6 часов, летальность 6%, при хирургическом вмешательстве через 24 часа – летальность более 24%.

Диагностика перфоративных гастродуоденальных язв и острого крупноочагового стерильного панкреонекроза с выраженным болевым синдромом была рассмотрена в разделе «боли в эпигастриальной области»

## Литература:

- Wadhwa V., Jobanputra Y., Garg S.K., Patwardhan S., Mehta D., Sanaka M.R. Nationwide trends of hospital admissions for acute cholecystitis in the United States. *Gastroenterol. Rep. (Oxf)*. 2017;5(1):36–42. <https://doi.org/10.1093/gastro/gow015>
- Hamada S., Masamune A., Shimosegawa T. Management of acute pancreatitis in Japan: Analysis of nationwide epidemiological survey. *World. J. Gastroenterol.* 2016;22(28):6335–6344. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6335>
- Razvodovsky E. Alcohol consumption and pancreatitis mortality in Russia. *JOP*. 2014;15(4):365–70. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/2273>
- Подолужный В.И., Шабалина О.В., Ооржак О.В., Лесников С.М. Характеристика динамики объемов и структуры хирургического лечения больных с ущемленными грыжами живота. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;105(3):38–42. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-38-42>
- Люст В.И., Игисинов Н.С., Кожахметов С.К., Абдуов М.К., Жумажанов Н.М., Биханов Н.А., Толеубаев М.Т. Оценка изменений показателей неотложной хирургии при острых заболеваниях брюшной полости в городе Астана (в сравнении 1998 г. с 2018 г.) *Медицина (Алматы)*. 2019;12(210):24–28. <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2019-210-12-24-28>
- Масалов А.Е., Әуенов М.У., Абдрахманов С.Т., Ботаханова И.Ш., Естаева Ж.Е. Варианты хирургического лечения билиарного панкреатита. *Global Science and Innovations: Central Asia*. 2021;2(12):54–59.
- Халадова Л.М., Зангионов Г.Э., Карсанов А. М. Показатели заболеваемости и смертности при остром панкреатите как индикатор состояния медицинской помощи на региональном уровне. *Научный Лидер*. 2023;25(123):26–28. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-6-1298-1303>
- Гуликян Г.Н., Пахомова Р.А., Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Федотов И.А. Панкреатит – болезнь XXI века. *Хирургическая практика*. 2019;4(40):48–52. <https://doi.org/10.17238/issn2223-2427.2019.4.48-52>
- Lee P.J., Papachristou G.I., Speak K., Lacy-Hulbert A. Curr Opin. Immune markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol.* 2024;40(5):389–395. <https://doi.org/10.1097/MOG.00000000000001053>
- O'Connell R.M., Hardy N., Ward L., Hand F., Maguire D., Stafford A., Gallagher T.K., Hotie E., O'Sullivan A.V., Ó Súillabháin S.B., Gall T., McEntee J., Conneely J. Treatment and outcomes of patients with acute cholecystitis in Ireland: a national registry study. *The Surgeon*. 2024;S1479-666X(24)00085-4. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2024.08.004>
- Wilson S.J., Thavanathan R., Cheng W., Stuart J., Kim D.J., Glen P., Duigenan S., Shorr R., Woo M.Y., Perry J.J. Test Characteristics of Emergency Medicine-Performed Point-of-Care Ultrasound for the Diagnosis of Acute Cholecystitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Emerg. Med.* 2024;83(3):235–246. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2023.09.005>
- Ndong A., Togtoga L., Bach M.S., Ndoeye P.D., Niang K. Prevalence and mortality of emergency abdominal surgical diseases in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg.* 2024;24(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12893-024-02319-0>
- Lin K.B., Lai K.R., Yang N.P., Chan C.L., Liu Y.H., Pan R.H., Huang C.H. Epidemiology and socioeconomic features of appendicitis in Taiwan: a 12-year population-based study. *World J. Emerg. Surg.* 2015;10:42. <https://doi.org/10.1186/s13017-015-0036-3>
- Kong V.Y., Sartorius B., Clarke D.L. Acute appendicitis in the developing world is a morbid disease. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2015;97(5):390–395. <https://doi.org/10.1308/003588415X14181254790608>
- GBD Appendicitis Collaboration Group 2021. Trends and levels of the global, regional, and national burden of appendicitis from 1990 to 2021: results from the 2021 Global Burden of Disease Study. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* 2024;9(9):825–858. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00157-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00157-2)
- Джумабеков А.Т., Бабаханов А.Т., Жарменов С.М., Ауелов Н.У., Серикбаев А.Д., Жумабекова Б.А., Жумабекова Д.А. Аппендэктомия на современном этапе (обзор литературы). *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2021;3:198–205. <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.88.13.039>
- Бабаханов А.Т., Джумабеков А.Т., Чжао А.В., Фахрадиев И.Р. Острый аппендицит. Современный взгляд. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020;3:248–251.
- Каниболоцкий А.А., Свищева П.О., Макарова О.В. Клинико-морфологический анализ различных форм острого аппендицита в зависимости от возраста и пола. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2018;3(27):14–17. <https://doi.org/10.31088/2226-5988-2018-27-3-14-17>
- Ревившвили А.С., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Не-

- отложная хирургия в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(3):88-97. <https://doi.org/10.17116/hirurg-ia201903188>
20. Anbalakan K., Chua D., Pandya G.J., Shelat V.G. Five year experience in management of perforated peptic ulcer and validation of common mortality risk prediction models - are existing models sufficient? A retrospective cohort study. *Int. J. Surg.* 2015;14:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.12.022>
  21. Подолужный В.И., Иванов С.В., Радионов И.А. Анализ результатов лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки. *Политравма*. 2016;1:33-37.
  22. Лобанков В.М., Камбалов М.Н., Благонравов М.Л. Заболеваемость перфоративными язвами: факторы риска. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015;10(2):718-719.
  23. Markar S.R., Vidal-Diez A., Holt P.J., Karthikesalingam A., Hanna G.B. An International Comparison of the Management of Gastrointestinal Surgical Emergencies in Octogenarians-England Versus United States: A National Population-based Cohort Study. *Ann Surg.* 2021;273(5):924-932. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003396>
  24. Стяжкина С.Н., Маслова Н.А., Шутова Е.Н. Острая кишечная непроходимость в хирургической практике. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015;11-5(42):54-55. <https://doi.org/10.18454/IJR.2015.42.163>
  25. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И. Осложнённый непроходимостью колоректальный рак: кишечная стома или первичный анастомоз? (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2017;63(1):7-13. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-1-7-13>
  26. Chan K.S., Lim W.W., Goh S.S.N., Lee J., Ong Y.J., Ong M.W., Goo J.T.T. Sustained improved emergency laparotomy outcomes over 3 years after a transdisciplinary perioperative care pathway-A 1:1 propensity score matched study. *Surgery*. 2024;176(3):849-856. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2024.04.016>
  27. Adejumo A.A., Alegbego-Olarinoye M.I., Akims S.M., Akanbi O.O. Acute small bowel obstruction: assessment of common etiology and management at the Federal Medical Centre, Keffi, north-central Nigeria. *Ann. Afr. Med.* 2024;23(3):313-316. [https://doi.org/10.4103/aam.aam\\_111\\_23](https://doi.org/10.4103/aam.aam_111_23)
  28. Sakowitz S., Bakhtiar S.S., Mallick S., Porter G., Ali K., Chervu N., Benharash P. Association of socioeconomic vulnerability with clinical and financial outcomes after emergency hernia repair *Am. J. Surg.* 2024;235:115781. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2024.115781>
  29. Karavokiros I.G., Kirkilessis G.I., Schizas D., Chelidonis G., Pikulis E., Griniatsos J. Emergency inguinal hernia repair in a tertiary public hospital in Athens, Greece during the economic crisis. *BMC Surg.* 2019;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0477-9>
  30. Malik A., Zohdi M., Ahmad A., Seretis S. Single center experience of emergency hernia surgery during the COVID-19 pandemic: a comparative study of operative activity and outcomes before and after the outbreak. *Med. Glas (Zenica)*. 2021;18(2):463-467. <https://doi.org/10.17392/1383-21>
  31. Moreno-Alfonso J.C., Barbosa-Velásquez S., Molina Caballero A., Pérez Martínez A., Yáñez Irazábal M.C. Utility of the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of complicated appendicitis in pediatrics. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2024. <https://doi.org/10.17235/reed.2024.10642/2024>
  32. Tayebi A., Olamaeian F., Mostafavi K., Khosravi K., Tizmaghz A., Bahardoust M., Zakaryaei A., Mehr D.E. Assessment of Alvarado criteria, ultrasound, CRP, and their combination in patients with suspected acute appendicitis: a single centre study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03333-5>
  33. Isohata N., Nagata K., Utano K., Nozaki R., Nozu S., Kato T., Kijima S., Matsumoto H., Majima K., Ryu Y., Hirayama M., Endo S. Recent trends in the prevalence and distribution of colonic diverticula in Japan evaluated using computed tomography colonography. *World J. Gastroenterol.* 2021;27(27):4441-4452. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i27.4441>
  34. Golder M., Ster I.C., Babu P., Sharma A., Bayat M., Farah A. Demographic determinants of risk, colon distribution and density scores of diverticular disease. *World J. Gastroenterol.* 2011;17(8):1009-17. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i8.1009>
  35. Алиев С.А.О., Алиев Э.С., Гахраманова Ф.А. Дискуссионные вопросы лечебной тактики при дивертикулярной болезни толстой кишки, осложнённой первым эпизодом острого дивертикулита. *Колопроктология*. 2020;19(2(72):53-59 <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-53-59>
  36. Eide T.J., Stalsberg H. Diverticular disease of the large intestine in Northern Norway. *Gut*. 1979;20(7):609-615. <https://doi.org/10.1136/gut.20.7.609>
  37. Kayano H., Nomura E., Abe R., Ueda Y., Machida T., Fujita C., Uchiyama S., Endo K., Murakami K., Mukai M., Makuuchi H. Low psoas muscle index is a poor prognostic factor for lower gastrointestinal perforation: a single-center retrospective cohort study. *BMC Surgery*. 2019;19(1):181 <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0629-y>
  38. Bala M., Kashuk J., Moore E.E., Kluger Y., Biffi W., Gomes C.A., Ben-Ishay O., Rubinstein C., Balogh Z.J., Civil I., Coccolini F., Leppaniemi A., Peitzman A., Ansaloni L., Sugrue M., Sartelli M., Di Saverio S., Fraga G.P., Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J. Emerg. Surg.* 2017;12:38. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0150-5>
  39. Абуов С.М., Кошербаева Л.К., Жаппаргали Н.Е., Карибаева А.Е., Бузанов О.М., Кенесов Н.М., Абжамиева А.А., Алчинбаев А.А. Острые нарушения мезентериального кровообращения: вопросы своевременной диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2020;4:355-362.
  40. Петров А.А., Зеленин В.В., Щеглов Д.С., Котенков К.Д., Дуданов И.П. Опыт лечения пациентов с острым мезентериальным тромбозом в многопрофильном стационаре. *Медицина: теория и практика*. 2024;8(4):322-326. <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.92.26.055>
  41. Пономарёва А.Д., Лейдерман И.Н., Кашерининов И.Ю. Острая мезентериальная ишемия у пациентов в критических состояниях. Возможности лабораторной диагностики. Систематический обзор литературы и мета-анализ данных. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022;11(2):317-323. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-317-323>
  42. Schoots I.G., Koffeman G.L., Legemate D.A., Levi M., van Gulik T.M. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br. J. Surg.* 2004;91(1):17-27. <https://doi.org/10.1002/bjs.4459>
  43. Беляев Г.Ю., Кошелев Э.Г., Егоров А.А., Есин Е.В. Лучевая диагностика острой мезентериальной ишемии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023;4:84-90. <https://doi.org/10.48612/cgma/bhbm-69gz-2zu2>
  44. Дуброва С.Э., Сташук Г.А. Компьютерная томография в диагностике острой мезентериальной ишемии. *Клиническая геронтология*. 2015;21(7-8):16-20.
  45. Старосельцева О.А., Нуднов Н.В., Радутная М.Л., Кирчин А.Н., Бондарь Е.Л., Бессонова Л.В., Алтухов Е.Л., Яковлев А.А., Шайбак А.А. Сложности лучевой диагностики острого мезентериального тромбоза у пациентов в хроническом критическом состоянии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021;102(4):217-226. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-217-226>
  46. Stone J.R., Wilkins L.R. Acute mesenteric ischemia. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2015;18(1):24-30. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.12.004>

## References:

1. Wadhwa V, Jobanputra Y, Garg SK, Patwardhan S, Mehta D, Sanaka MR. Nationwide trends of hospital admissions for acute cholecystitis in the United States. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(1):36-42. <https://doi.org/10.1093/gastro/gow015>
2. Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Management of acute pancreatitis in Japan: Analysis of nationwide epidemiological survey. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6335-6344. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6335>
3. Razvodovsky YE. Alcohol consumption and pancreatitis mortality in Russia. *JOP*. 2014;15(4):365-370. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/2273>

4. Podoluzhny VI, Shabalina OV, Oorzhak OV, Lesnikov SM. Characteristics of the dynamics of the volumes and structure in surgical treatment of patients with strangulated abdominal hernia. *Siberian Medical Review*. 2017;(3):38-42. (In Russian). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-38-42>
5. Lyust VI, Igissinov NS, Kozhakhmetov SK, Abduov MK, Zhumazhanov NM, Bikhonov NA, Toleubayev MT. Evaluation of changes in indicators of accident surgery in acute diseases of the abdominal cavity in the city of astana (compared to 1998 from 2018). *Meditsina (Almaty) = Medicine(Almaty)*. 2019;12(210):24-28. (In Russian). <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2019-210-12-24-28>
6. Masalov AE, Auyenov MU, Abdrakhmanov ST, Botakhanova ISH, Yestaeva Zhe. Options for surgical treatment of biliary pancreatitis. *Global Science and Innovations: Central Asia*. 2021; 2(12(12)):54-59.
7. Khaladova LM, Zangionov GE, Karsanov AM. Morbidity and mortality indicators in acute pancreatitis as an indicator of the state of medical care at the regional level. *Scientific Leader*. 2023;25(123):26-28. (In Russian). <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-6-1298-1303>
8. Gulikyan GN, Pakhomova RA, Vinnik YUS, Kochetova LV, Fedotov IA. Pancreatitis is a disease of the twenty-first century. *Surgical practice*. 2019;4(40):48-52. (In Russian). <https://doi.org/10.17238/issn2223-2427.2019.4.48-52>
9. Lee PJ, Papachristou GI, Speak K, Lacy-Hulbert A. Curr Opin. Immune markers of severe acute pancreatitis. *Gastroenterol*. 2024;40(5):389-395. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001053>
10. O'Connell RM, Hardy N, Ward L, Hand F, Maguire D, Stafford A, Gallagher TK, Hotie E, O'Sullivan AV, Ó Súillabháin SB, Gall T, McEntee J, Conneely J. Treatment and outcomes of patients with acute cholecystitis in Ireland: a national registry study. *The Surgeon*. 2024;S1479-666X(24)00085-4. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2024.08.004>
11. Wilson SJ, Thavanathan R, Cheng W, Stuart J, Kim DJ, Glen P, Duigenan S, Shorr R, Woo MY, Perry JJ. Test Characteristics of Emergency Medicine-Performed Point-of-Care Ultrasound for the Diagnosis of Acute Cholecystitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2024;83(3):235-246. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2023.09.005>
12. Ndong A, Togtoga L, Bach MS, Ndoye PD, Niang K. Prevalence and mortality of emergency abdominal surgical diseases in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2024;24(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12893-024-02319-0>
13. Lin KB, Lai KR, Yang NP, Chan CL, Liu YH, Pan RH, Huang CH. Epidemiology and socio-economic features of appendicitis in Taiwan: a 12-year population-based study. *World J Emerg Surg*. 2015;10:42. <https://doi.org/10.1186/s13017-015-0036-3>
14. Kong VY, Sartorius B, Clarke DL. Acute appendicitis in the developing world is a morbid disease. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015;97(5):390-395. <https://doi.org/10.1308/003588415X14181254790608>
15. GBD Appendicitis Collaboration Group 2021. Trends and levels of the global, regional, and national burden of appendicitis from 1990 to 2021: results from the 2021 Global Burden of Disease Study. *Lancet. Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(9):825-858. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00157-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00157-2)
16. Babakanov AT, Dzhumabekov AT, Zhao AV, Fakhradiyev IR. The acute appendicitis modern vision. *Vestnik kazhskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2020;3:248-251.
17. Dzhumabekov AT, Babakanov AT, Zharmenov SM, Auelov NU, Serikbaev AD, Zhumabekova BA, Zhumabekova DA. Appendectomy at the contemporary stage (literature review). *Vestnik kazhskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2021;3:198-205. <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.88.13.039>
18. Kanibolotsky AA, Svishcheva PO, Makarova OV. Clinical and morphological analysis of various forms of acute appendicitis depending on age and gender. Clinical and experimental morphology. <https://doi.org/10.31088/2226-5988-2018-27-3-14-17>
19. Revishvili AS, Fedorov AV, Sazhin VP, Olovyanov VE. Emergency surgery in the Russian Federation. *PIRogov Russian journal of surgery*. 2019;(3):88-97. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>
20. Anbalakan K, Chua D, Pandya GJ, Shelat VG. Five year experience in management of perforated peptic ulcer and validation of common mortality risk prediction models - are existing models sufficient? A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;14:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.12.022>
21. Podoluzhny VI, Ivanov SV, Radionov IA. Analysis of the results of treatment of perforated duodenal ulcers. *Polytrauma*. 2016;1:33-37. (In Russian).
22. Lobankov VM, Kambarov MN, Blagonravov ML. The incidence of perforated ulcers: risk factors. *Health is the basis of human potential: problems and solutions*. 2015;10(2):718-719.
23. Markar SR, Vidal-Diez A, Holt PJ, Karthikesalingam A, Hanna GB. An International Comparison of the Management of Gastrointestinal Surgical Emergencies in Octogenarians-England Versus United States: A National Population-based Cohort Study. *Ann Surg*. 2021;273(5):924-932. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003396>
24. Styazhkina SN, Maslova NA, Shutova EN. Sharp intestinal impassability in surgical practice. *International research journal*. 2015;11-5(42):54-55. <https://doi.org/10.18454/IRJ.2015.42.163>
25. Akhmetzyanov FSH, Egorov VI. Colorectal cancer complicated by obstruction: intestinal stoma or primary anastomosis? *Problems in oncology*. 2017;63(1):7-13. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-1-7-13>
26. Chan KS, Lim WW, Goh SSN, Lee J, Ong YJ, Ong MW, Goo JTT. Sustained improved emergency laparotomy outcomes over 3 years after a transdisciplinary perioperative care pathway-A 1:1 propensity score matched study. *Surgery*. 2024;176(3):849-856. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2024.04.016>
27. Adejumo AA, Alegbego-Olarinoye MI, Akims SM, Akanbi OO. Acute small bowel obstruction: assessment of common etiology and management at the Federal Medical Centre, Keffi, north-central Nigeria. *Ann Afr Med*. 2024;23(3):313-316. [https://doi.org/10.4103/aam.aam\\_111\\_23](https://doi.org/10.4103/aam.aam_111_23)
28. Sakowitz S, Bakhtiar SS, Mallick S, Porter G, Ali K, Chervu N, Benharash P. Association of socio-economic vulnerability with clinical and financial outcomes after emergency hernia repair. *Am J Surg*. 2024;235:115781. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2024.115781>
29. Karavokiros IG, Kirkilessis GI, Schizas D, Chelidonis G, Pikulis E, Griniatsos J. Emergency inguinal hernia repair in a tertiary public hospital in Athens, Greece during the economic crisis. *BMC Surg*. 2019;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0477-9>
30. Malik A, Zohdi M, Ahmad A, Seretis S. Single center experience of emergency hernia surgery during the COVID-19 pandemic: a comparative study of operative activity and outcomes before and after the outbreak. *Med Glas (Zenica)*. 2021;18(2):463-467. <https://doi.org/10.17392/1383-21>
31. Moreno-Alfonso JC, Barbosa-Velásquez S, Molina Caballero A, Pérez Martínez A, Yáñez Irazábal MC. Utility of the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of complicated appendicitis in pediatrics. *Rev Esp Enferm Dig*. 2024. <https://doi.org/10.17235/reed.2024.10642/2024>
32. Tayebi A, Olamaeian F, Mostafavi K, Khosravi K, Tizmaghz A, Bahardoust M, Zakaryaei A, Mehr DE. Assessment of Alvarado criteria, ultrasound, CRP, and their combination in patients with suspected acute appendicitis: a single centre study. *BMC Gastroenterol*. 2024 Jul 31;24(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03333-5>
33. Isohata N, Nagata K, Utano K, Nozaki R, Nozu S, Kato T, Kijima S, Matsumoto H, Majima K, Ryu Y, Hirayama M, Endo S. Recent trends in the prevalence and distribution of colonic diverticula in Japan evaluated using computed tomography colonography. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4441-4452. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i27.4441>
34. Golder M, Ster IC, Babu P, Sharma A, Bayat M, Farah A. Demographic determinants of risk, colon distribution and density scores of diverticular disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(8):1009-17. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i8.1009>
35. Aliev SAO, Aliev ES, Gakhramanova FA. Controversial issues of treatment tactics for diverticular disease of the colon complicated by the first episode of acute diverticulitis. *Coloproctology*. 2020;19(2(72)):53-59. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-53-59>
36. Eide TJ, Stalsberg H. Diverticular disease of the large intestine in Northern Norway. *Gut*. 1979;20(7):609-615. <https://doi.org/10.1136/gut.20.7.609>

37. Kayano H, Nomura E, Abe R, Ueda Y, Machida T, Fujita C, Uchiyama S, Endo K, Murakami K, Mukai M, Makuuchi H. Low psoas muscle index is a poor prognostic factor for lower gastrointestinal perforation: a single-center retrospective cohort study. *BMC Surgery*. 2019;19(1):181 <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0629-y>
38. Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, Ben-Ishay O, Rubinstein C, Balogh ZJ, Civil I, Coccolini F, Leppaniemi A, Peitzman A, Ansaloni L, Sugrue M, Sartelli M, Di Saverio S, Fraga GP, Catena F. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017;12:38. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0150-5>
39. Abuov SM, Kosherbaeva LK, Zhappargaly NE, Karibayeva AE, Buzanov OM, Kenessov NM, Abzhamieva AA, Alchinbaev AA. Acute disorders of mesenteric circulation: questions of timely diagnostics and treatment (literature review). *Vestnik KazNMU*. 2020;4:355-362. (In Russian).
40. Petrov A, Zelenin V, Shcheglov D, Kotenkov K, Dudanov I. Experience in treating patients with acute mesenteric thrombosis in a multidisciplinary hospital. *Medicine: Theory and Practice*. 2024;4(4), 322-326. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.92.26.055>
41. Ponomaryova A.D., Leyderman I.N., Kasherininov I.Yu. Acute Mesenteric Ischemia in Critically Ill Patients. Possibilities of Laboratory Diagnostics. Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2022;11(2):317-323. (In Russian). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-317-323>
42. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg*. 2004;91(1):17-27. <https://doi.org/10.1002/bjs.4459>
43. Belyaev GYU, Koshelev EG, Egorov AA, Esin EV. Radiological diagnostics of acute mesenteric ischemia. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik*. 2023;4:84-90. (In Russian). <https://doi.org/10.48612/cgma/bhbm-69gz-2zu2>
44. Dubrova SE, Stashuk GA. Computed tomography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Clinical gerontology*. 2015;21(7-8):16-20. (In Russian).
45. Staroseltseva OA, Nudnov NV, Radutnaya ML, Kirchin AN, Bondar' EA, Bessonova LV, Altukhov EL, Yakovlev AA, Shaybak AF. Difficulties in the radiation diagnosis of acute mesenteric thrombosis in patients with chronic critical illness. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2021;102(4):217-226. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-4-217-226>
46. Stone JR, Wilkins LR. Acute mesenteric ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015 Mar;18(1):24-30. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.12.004>

## Сведения об авторе

**Подолужный Валерий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).  
**ORCID:** 0000-0002-0559-8537

Статья поступила: 02.09.2024 г.

Принята в печать: 30.11.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Author

**Prof. Valery I. Podoluzhny**, MD, DSc, Full Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).  
**ORCID:** 0000-0002-0559-8537

Received: 02.09.2024

Accepted: 30.11.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 616.27-009.62-053.13

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-120-129>

# ТЕРАТОМА СРЕДОСТЕНИЯ ПЛОДА: НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

ОЛЕНЕВ А. С.<sup>1</sup>, КУРТЕНОК Н. В.<sup>1</sup>, ТУМАНОВА Е. Л.<sup>2,3</sup>, ЛАТЫШКЕВИЧ О. А.<sup>1,2</sup>, МЕРЕТУКОВА М. А.<sup>\*1,2</sup>,  
МАТВЕЕНКО Е. Н.<sup>3</sup>, АРУТЮНЯН А. А.<sup>2</sup>, АСТРАХАНЦЕВА М. М.<sup>1,2</sup>, ТОНОЯН Д. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

## Резюме

Тератома – герминативная опухоль, берущая начало из экто-, мезо- и энтодермальных зародышевых листков. В процессе внутриутробного развития опухоль оказывается в местах, не свойственных органам и анатомическим областям, в которых она развивается. Тератома средостения встречается крайне редко. В перинатальном периоде составляет до 15% наблюдений всех тератом. Опухоль чаще располагается в переднем средостении, может быть связана с тимусом или щитовидной железой, в ряде случаев четкую связь опухоли с прилежащими органами определить не удается. В средостении тератома чаще локализуется справа, на восходящей аорте, создавая компрессию правого предсердия, верхней полой вены. Пренатальная ультразвуковая диагностика тератом средостения сопряжена с труд-

ностями и требует дифференциальной диагностики с врожденным кистозно-аденоматозным пороком развития легких, легочной секвестрацией, внутриперикардальной тератомой и сердечной рабдомиосаркомой. Данная работа описывает клинический случай наблюдения пациентки с осложненной беременностью со стороны плода – незрелой Grade 3 (низкодифференцированной) тератомой плода. Новорожденный умер на 6-е сутки жизни.

**Ключевые слова:** тератома средостения плода, осложнения беременности, беременность, перинатология.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Для цитирования:

Оленев А. С., Куртенок Н. В., Туманова Е. Л., Латышкевич О. А., Меретукова М. А., Матвеев Е. Н., Арутюнян А. А., Астраханцева М. М., Тоноян Д. И. Тератома средостения плода. Наблюдение из практики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(4): 120-129. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-120-129>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Меретукова Мадина Амдулахмидовна, 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, E-mail: pochтамadina@mail.ru  
© Оленев А. С., и др.

## CASE REPORT

# FETAL MEDIASTINAL TERATOMA: A CASE REPORT

ANTON S. OLENEV<sup>1</sup>, NATALIA V. KURTENOK<sup>1</sup>, ELENA L. TUMANOVA<sup>2,3</sup>, OLEG A. LATYSHKEVICH<sup>1,2</sup>,  
MADINA A. MERETUKOVA<sup>\*1</sup>, EKATERINA N. MATVEENKO<sup>3</sup>, ANNA A. HARUTYUNYAN<sup>2</sup>, MARIA M. ASTRAKHANTSEVA<sup>1,2</sup>,  
DIANA I. TONOYAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perinatal Center Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Teratomas are the most common congenital tumors, and are composed of various tissues of ectodermal, mesodermal, and endodermal origin. Usually, they contain derivatives of all three germ layers such as bone, cartilage, muscle, epithelial and glandular tissue. Mediastinal teratomas are extremely rare, and usually arise in the anterior mediastinum as a median or paramedian mass. In the perinatal period, up to 15% of all teratomas are observed. The tumor is more often located in the anterior mediastinum, may be associated with the thymus or thyroid gland, in some cases it is not possible to determine a clear connection between the tumor and adjacent organs. Mediastinal teratoma can cause hydrops fetalis, which worsens the effects of the mass compression on the vital mediastinal

organs. Diagnosis is usually made during routine pregnancy checkups by ultrasonography, and differential diagnosis with other mediastinal masses such as congenital cystic-adenomatous lung malformation, pulmonary sequestration, intrapericardial malformations is crucial. We report a new case of 34 year old woman's pregnancy complicated by non-mature Grade 3 mediastinal teratoma of fetus, who therefore was diagnosed death on the 6th day postnatally.

**Keywords:** fetal mediastinal teratoma, pregnancy complications, pregnancy, perinatology

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

There was no funding for this project.

◀ English

### For citation:

Anton S. Olenov, Natalia V. Kurtenok, Elena L. Tumanova, Oleg A. Latyshkevich, Madina A. Meretukova, Ekaterina N. Matveenko, Anna A. Harutyunyan, Maria M. Astrakhantseva, Diana I. Tonoyan. Fetal mediastinal teratoma: a case report. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(4): 120-129. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-4-120-129>

### \*Corresponding author:

Madina A. Meretukova, 1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117513, Russian Federation, E-mail: [pochtamadina@mail.ru](mailto:pochtamadina@mail.ru)  
© Anton S. Olenov, et al.

## Введение

Тератома – герминативная опухоль, берущая начало из экто-, мезо- и эндодермальных зародышевых листков. В процессе внутриутробного развития опухоль оказывается в местах, не свойственных органам и анатомическим областям, в которых она развивается. По внешнему виду это инкапсулированная, дольчатая кистозная масса, наполненная серозной жидкостью или имеющая солидное строение [1]. Опухоль может содержать производные всех трех зародышевых листков – нервную, хрящевую, костную, мышечную (гладкую и поперечнополосатую), эпителиальную и железистую ткань [2]. Типичная локализация тератом – яички, яичники, крестцово-копчиковая область, средостение, забрюшинное пространство, зев, основание черепа [3]. Описаны тератомы редкой локализации – челюстно-лицевой области, или эпигнатус [4], тиреоидные тератомы шеи [5]. Тератома средостения встречается крайне редко. В перинатальном периоде составляет до 15% наблюдений всех тератом. Опухоль чаще располагается в переднем средостении, может быть связана с тимусом или щитовидной железой, в ряде случаев четкую связь опухоли с прилежащими органами определить не удается.

В средостении тератома чаще локализуется справа, на восходящей аорте, создавая компрессию правого предсердия, верхней полой вены. В литературе встречаются сообщения и о других вариантах расположения, в том числе над левыми отделами сердца [6]. В целом тератомы средостения могут сдавливать структуры средостения и вызывать неиммунную водянку плода [7]. Тератомы средостения, в том числе интраперикардальные, сопровождаются развитием гидроперикарда вплоть до тампонады сердца, неиммунной водянки плода; у новорожденных отмечается тяжелый синдром дыхательного расстройства. Макроскопически опухоли обычно дольчатые, с кистами, могут содержать кости и хрящ. Особенности строения опухоли с наличием кальцинатов, костной и жировой ткани обуславливают ее смешанную экзоструктуру. Сонографически опухоль выглядит как четко очерченное эхогенное, неоднородное образование с неровными контурами, солидными и кистозными компонентами и/или гиперэхогенными включениями. В некоторых случаях из-за жировой ткани внутри опухоли можно наблюдать заднее акустическое усиление эхо-сигнала. Внутриопухолевые включения костной ткани лоцируются как очаговые вклю-

чения повышенной эхогенности с эхотенью. Тератомы активно растут между 20-й и 40-й неделями беременности, возможно значительное увеличение их размеров за короткий промежуток времени. Пренатальная ультразвуковая диагностика тератом средостения сопряжена с трудностями и требует дифференциальной диагностики с врожденным кистозно-аденоматозным пороком развития легких, легочной секвестрацией, внутривнутрикардиальной тератомой и сердечной рабдомиосаркомой. Данная работа описывает клинический случай наблюдения пациентки с осложненной беременностью со стороны плода – незрелой Grade 3 (низкодифференцированной) тератомой плода. Новорожденный умер на 6-е сутки жизни.

### Клинический случай

Пациентка 34 лет, повторно беременная, ожидалась вторые предстоящие роды. Беременность самопроизвольная. На учете в женской консультации состояла с 7 недель беременности. При скрининге в 12 недель беременности определены низкие риски пороков, аномалий развития, а также хромосомных аномалий. Последующий скрининг в 20 недель беременности патологий развития со стороны плода не выявил. Однако проведенное УЗИ в сроке 31 неделя и 2 дня показало впервые возникшее во время беременности многоводие (ИАЖ составил 34 см, МВК-13 см) и признаки водянки плода. Проявилась водянка плода со стороны органов грудной клетки смещением органов средостения, смещением сердца вправо, поджатыми и уменьшенными в размерах легкими. В грудной клетке отмечено скопление жидкости до 19 мм. Также имело место скопление жидкости и в брюшной полости до 31 мм, повышенная эхогенность кишечника.

С учетом диагностированного многоводия, водянки плода, для дальнейшего дообследования и решения вопроса о тактике ведения беременности пациентка была госпитализирована в перинатальный центр третьего уровня при многопрофильном стационаре.

После госпитализации было проведено повторное УЗИ на аппарате *Voluson S10*. Учитывая резус-отрицательную кровь у матери, для исключения иммунного генеза водянки УЗИ-исследование было направлено и на выявление маркеров гемолитической болезни плода. Однако отсутствие УЗИ-критериев данного заболевания, отсутствие резус-сенсibilизации у пациентки, а также проведенная в 24 недели беременности антенатальная профилактика резус-сенсibilизации, исключила иммунный генез водянки плода.

По данным I пренатального скрининга, хромосомные аномалии как причина неиммунной водянки были исключены. Принимался во внимание и тот факт, что манифестация заболевания после 22 недель нехарактерна для анеуплоидий.

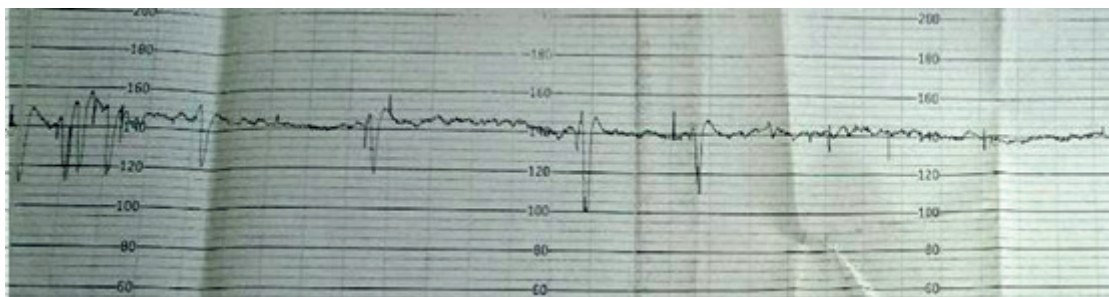
С помощью УЗИ был верифицирован ранее обнаруженный кистозно-аденоматозный порок развития легких, диагностирована низкая кишечная непроходимость у плода, выявлено наличие отека мягких тканей до 7,8 мм, также определялись нормальные показатели кровотока в маточно-плацентарном и фето-плацентарном кровотоках. С целью исключения вирусной этиологии водянки плода было назначено исследование на TORCH-инфекции.

Однако на вторые сутки пребывания в стационаре пациентка отметила снижение количества и эпизодов шевелений плода. Проведенное кардиотокографическое исследование выявило ухудшение состояния плода: на фоне снижения variability базального ритма менее 5 отмечались децелерации (**рисунок 1, рисунок 2**). Допплерометрия плода показала снижение ЦПО до значений 1,1 (менее 5 перцентиля). В связи с диагностированным дистрессом плода по данным кардиотокограммы, отсутствием условий для быстрого и бережного родоразрешения через естественные родовые пути было проведено экстренное кесарево сечение.

Под спинальной анестезией было произведено чревосечение по Джоэл-Кохену. Кесаре-

Рисунок 1.  
Кардиотокограмма

Figure 1.  
Cardiotocogram



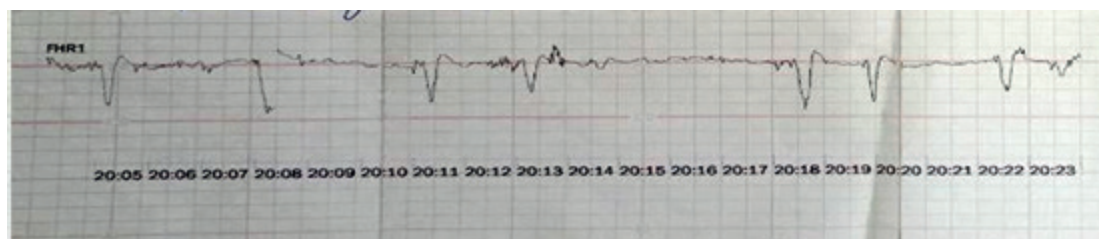


Рисунок 2.  
Кардиотокограмма

Figure 2.  
Cardiotocogram

во сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом. Интраоперационно излилось 3700 мл светлых околоплодных вод. Извлечена живая недоношенная девочка массой 3535 г, ростом 48 см, в состоянии тяжелой асфиксии.

Ребенок был рожден в крайне тяжелом состоянии, с оценкой по шкале Апгар 3/4/5 баллов. Тяжелое состояние новорожденной при рождении потребовало проведения реанимационных мероприятий в родовом боксе с дальнейшим переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и проведения кардиотонической поддержки. В связи с водянкой новорожденного был проведен торакоцентез и лапароцентез с выведением 640 мл жидкости за сутки.

Дальнейшее прогрессирование сердечной недостаточности потребовало смены кардиотонической поддержки на адреналин в дозировке 0,5 мкг/кг/мин и норадреналин 0,6 мкг/кг/мин.

Проводился перитонеальный диализ, была начата процедура с заливкой 24 мл/кг и экспозицией 2 ч. С помощью перитонеального диализа удалось разрешить выраженный отечный синдром и достичь максимального снижения лактата до 9,5 ммоль/л, ВЕ до -1,3 ммоль/л.

Проведенное ультразвуковое исследование патологии со стороны органов брюшной полости не показало. Выявлены ЭХО-признаки паренхиматозных изменений почек, подкапсульное ослабление кровотока с двух сторон. По данным нейросонографии отмечены гипоксически-ишемические изменения головного мозга. Загрудинно, слева визуализировалось образование кистозно-солидной структуры, размерами 7,5x4,5 см, прилежащее к сердцу и оттесняющее его срединно, окруженное анэхогенной свободной жидкостью (предположительно тератомы), с единичными пикселями кровотока в режиме ЦДК.

Тяжесть состояния новорожденной требовала жестких параметров ВЧ ИВЛ, на вазопрессорной поддержке, с максимальным введением адреналина до 0,8 мкг/кг/мин и норадреналина до 3,0 мкг/кг/мин. Не удавалось купировать ме-

таболический компонент, максимальные показатели лактата до 25 ммоль/л, ВЕ до -22 ммоль/л. Проводилась коррекция дефицита факторов свертывания крови, коррекция анемии.

В связи с гипергликемией на 2-е сутки жизни вводился актрапид в максимальной дозировке 0,4 ЕД/кг/час. С 3-х суток наблюдения отмечался прирост билирубина до 202 мкмоль/л, что потребовало проведения фототерапии в непрерывном режиме.

На 6-е сутки жизни отмечена резкая отрицательная динамика состояния новорожденной, снижение сатурации до 75 %, брадикардия до 100 ударов в минуту. Декомпенсированный ацидоз, гиперкапния, гипоксемия, выраженные метаболические нарушения. Изменяются параметры ВЧ ИВЛ с увеличением амплитуды до 50, МАР 15,9 ГЦ, 100 % кислород.

Склонность к артериальной гипотензии потребовала увеличения дозировки адреналина до 3,0 мкг/кг/мин и отмены норадреналина. Проводился перитонеальный диализ с концентрацией 3,0 %, экспозицией 1 час и заливкой 60 мл.

В связи с наличием опухоли средостения, предположительно тератомы, возникла необходимость проведения компьютерной томографии с целью дальнейшего решения вопроса об оперативном вмешательстве и его объеме. Однако в связи с ухудшением состояния до крайней степени тяжести, обусловленным тяжелой дыхательной и сердечной недостаточностью, непереносимостью любых манипуляций, сопровождающихся снижением сатурации и брадикардией, проведение исследования не представлялось возможным.

Несмотря на проводимую терапию, на 6-е сутки жизни отмечалось стойкое ухудшение состояния. На фоне комплекса реанимационных мероприятий была констатирована биологическая смерть.

#### Результаты патологоанатомического вскрытия

Макроскопическая картина: при вскрытии грудной полости определяется централь-

но расположенная крупнобугристая опухоль в капсуле (**рисунок 3, рисунок 4**), оттесняющая левое легкое к задней поверхности левой плевральной полости; сердце – в правую половину грудной клетки, правое легкое умеренно оттеснено к боковой и задней поверхности правой плевральной полости. На разрезе в опухоли – дряблая ткань темно-серого цвета с множественными мелкими пятнами бурого цвета (напоминает мозговую ткань), кистами до 3 см в диаметре, заполненными светло-желтой жидкостью или замазкообразными белесовато-серыми массами, встречаются мелкие элементы хрящевой и костной плотности до 1х0,5 см. Опухоль расположена на сосудистом пучке размерами 8х6х5 см, массой 135 г, в капсуле, дрябло-эластичной консистенции с элементами плотной консистенции, в толще капсулы опухоли определяется ткань, напоминающая две доли тимуса, серого цвета, дряблой консистенции, отечная, массой 1,3 г (**рисунок 5**).

Микроскопическая картина: опухоль средостения субтотально представлена незрелой мозговой тканью с большим количеством очагово расположенных примитивных нейроэпителиальных структур (псевдорозетки) – более 3 полей зрения на х 400 (**рисунок 6**). Псевдорозетки и мелкие полости выстланы муцинозным и цилиндрическим эпителием (**рисунок 7**).

Также встречаются папиллярные элементы с полнокровными сосудами, напоминающие сосудистые сплетения, спавшиеся тубулярные структуры и мелкие кисты, выстланные кубическим, муцинозным эпителием, многослойным плоским ороговевающим эпителием, участки гиалинового хряща и костной ткани (**рисунок 8**).

#### Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Незрелая тератома переднего средостения Grade 3.

Сочетанное заболевание: Синдром сдавления органов грудной полости. Гипоплазия легких. Ателектазы правого и левого легкого. Гипоплазия тимуса (дефицит массы 78 %). Легочная гипертензия. Лимфоангиоэктазы в септах правого и левого легкого. Острый респираторный дистресс-синдром. Открытый артериальный проток. Некротический нефроз. Анасарка. Гидроперикард. ДВС-синдром.

Причина смерти: Полиорганная недостаточность с преобладанием дыхательной. Злокачественное новообразование средостения (незрелая тератома Grade 3) вызвало компрессию органов грудной полости.

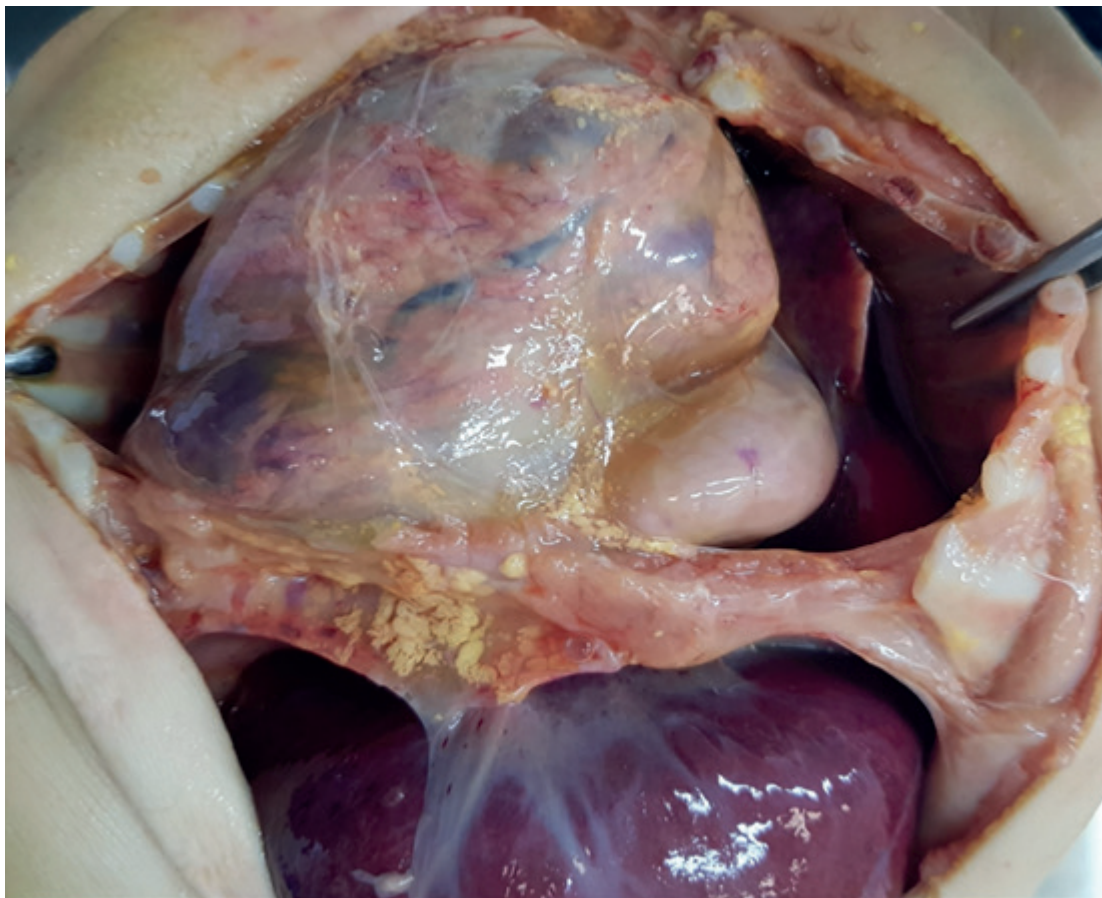
## Обсуждение

Тератомы являются одними из наиболее часто диагностируемых у плодов и новорожденных опухолей. Исключением являются тератомы, локализованные в средостении, так как крайне редко диагностируются пренатально. Выявление причины водянки плода, в особенности связанной с редкой локализацией опухоли, является сложной диагностической задачей. Обычно их обнаруживают случайно, нередко после рождения ребенка [8]. В большинстве случаев алгоритм диагностического поиска при неиммунной водянке плода в первую очередь основан на исключении структурных аномалий плода по данным ультразвукового исследования экспертного уровня, а также на выявлении хромосомных аномалий, резус-сенсibilизации и инфекции. Зачастую тератомы средостения располагаются в переднем и верхнем средостении. Быстрый рост опухоли в небольшом замкнутом пространстве может приводить к сжатию сердца, магистральных сосудов, проявляющемуся асцитом, плевральным выпотом, водянкой.

В мире и в нашей стране описаны наблюдения с проведением при данной патологии операции EXIT (ex utero intrapartum treatment). При данном вмешательстве проводятся контролируемая интубация, бронхоскопия. При необходимости можно резецировать образование на фоне сохраненного маточно-плацентарного кровотока. Такой метод уменьшает внутригрудное давление, способствует расширению легких, обеспечивает вентиляцию и оксигенацию, реверсирует сердечную недостаточность вследствие компрессии [9]. Однако проведение EXIT сопряжено с техническими и организационными затруднениями [7].

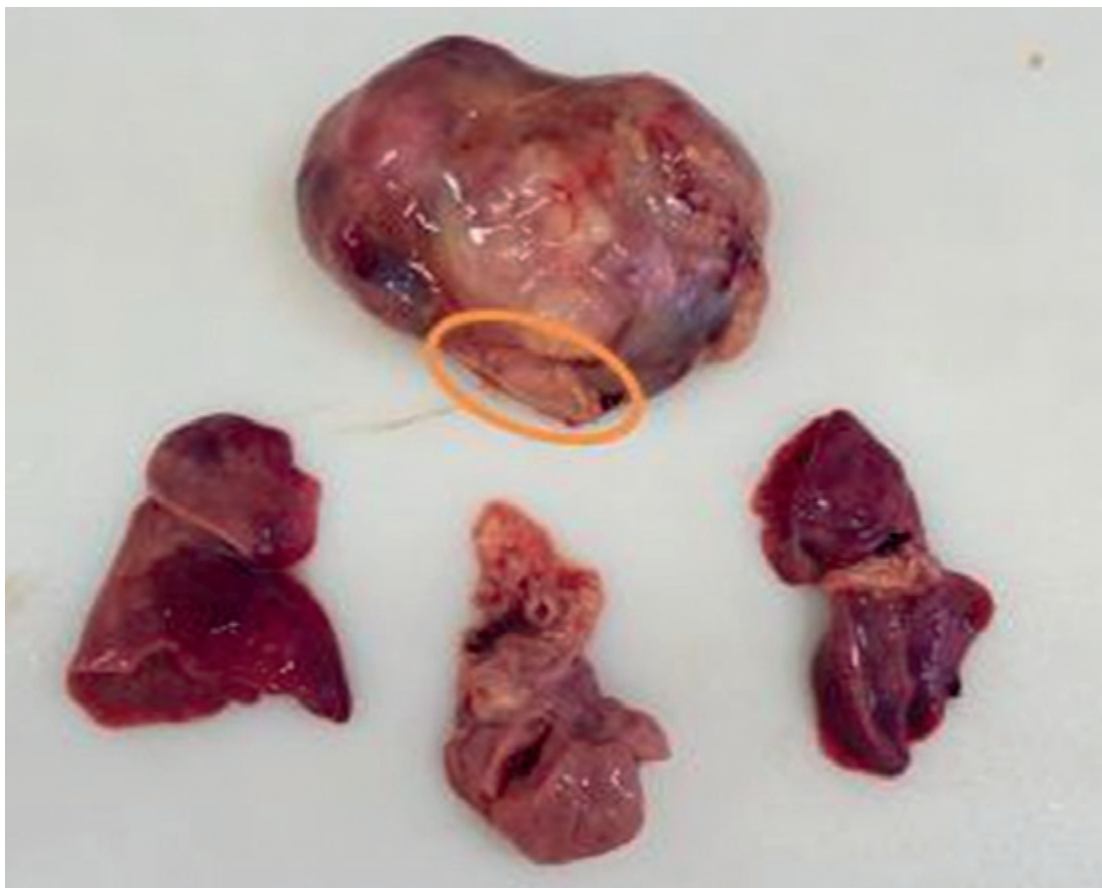
Преобладание незрелого нейроэктодермального компонента в опухолевой ткани и высокая пролиферативная активность объясняют быстро прогрессирующий рост опухоли со злокачественным потенциалом.

Ранняя декомпенсация кровообращения плода была связана с быстрым прогрессирующим ростом опухоли, возникшем внезапно в III триместре беременности. Злокачественное новообразование средостения (незрелая тератома Grade 3) вызвало компрессию органов грудной полости, вследствие чего развилась полиорганная недостаточность с преобладанием дыхательной, что в итоге привело к летальному исходу.



**Рисунок 3.**  
Опухоль средосте-  
ния. Внешний вид  
органов грудной  
клетки.

**Figure 3.**  
Mediastinal tumor,  
appearance of the  
thoracic organs.

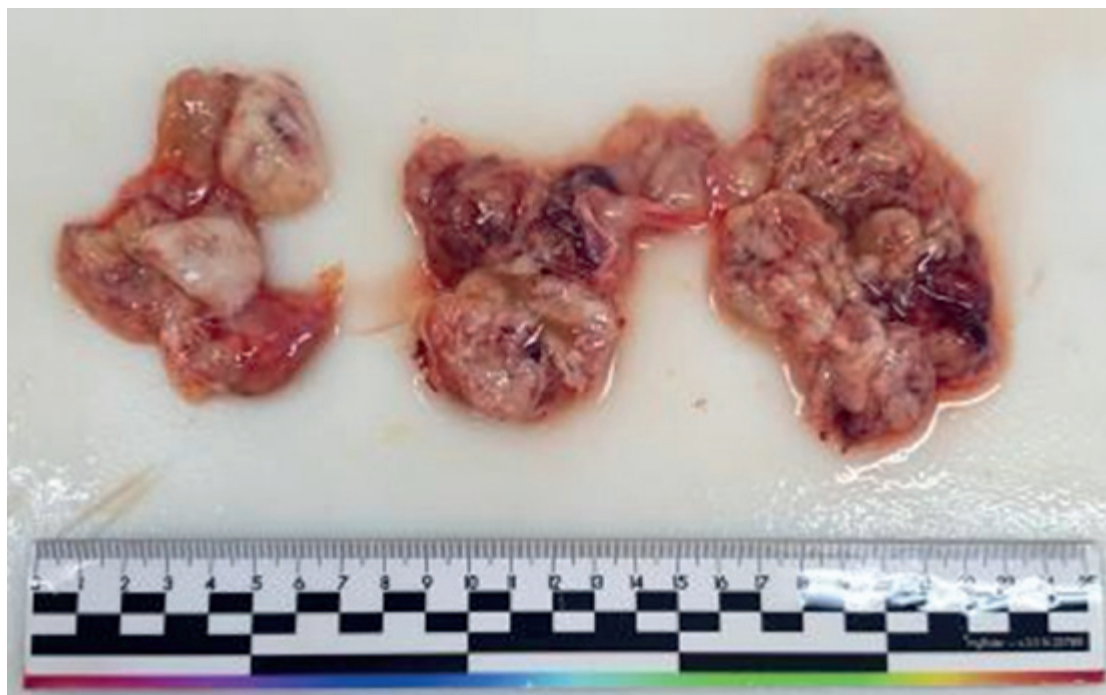


**Рисунок 4.**  
Опухоль средосте-  
ния, сердце, правое  
и левое легкое.

**Figure 4.**  
Mediastinal tumor,  
heart, right and left  
lung.

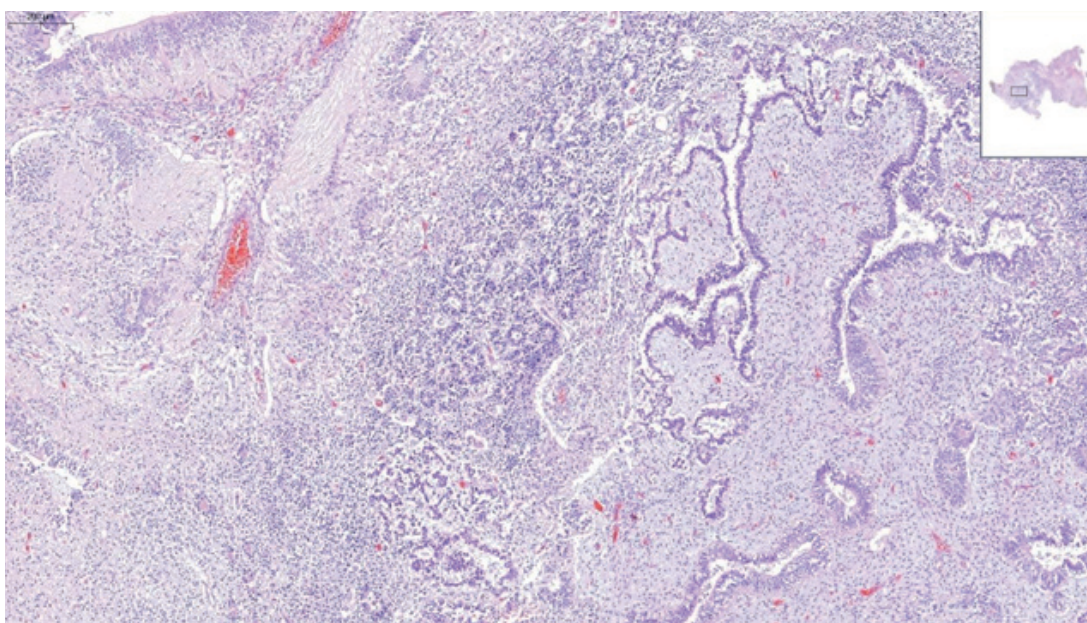
**Рисунок 5.**  
Опухоль средостения.  
Вид на разрезе.

**Figure 5.**  
Mediastinal tumor.  
Sectional view.



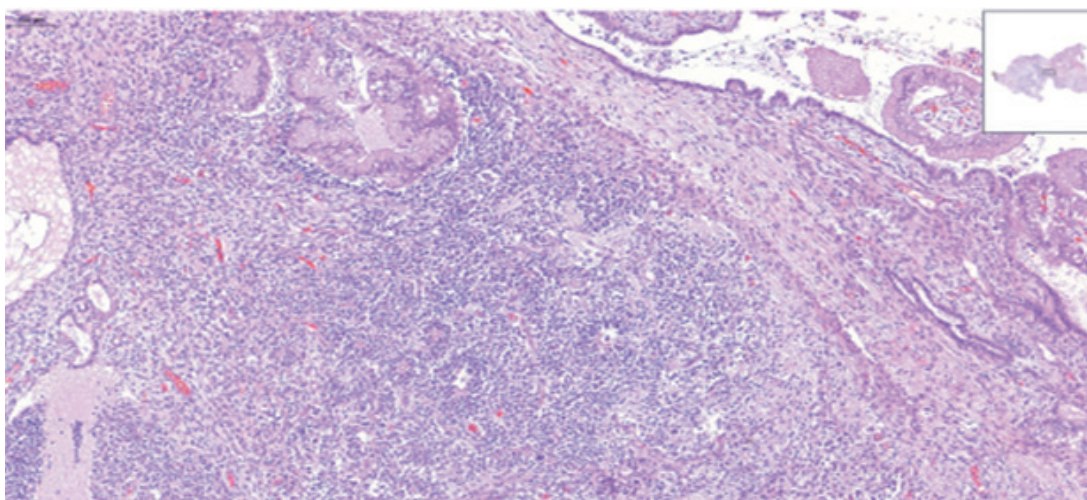
**Рисунок 6.**  
Микроскопическая  
картина, окраска  
гематоксилином и  
эозином. Примитив-  
ные нейроэпители-  
альные структуры  
(псевдорозетки).

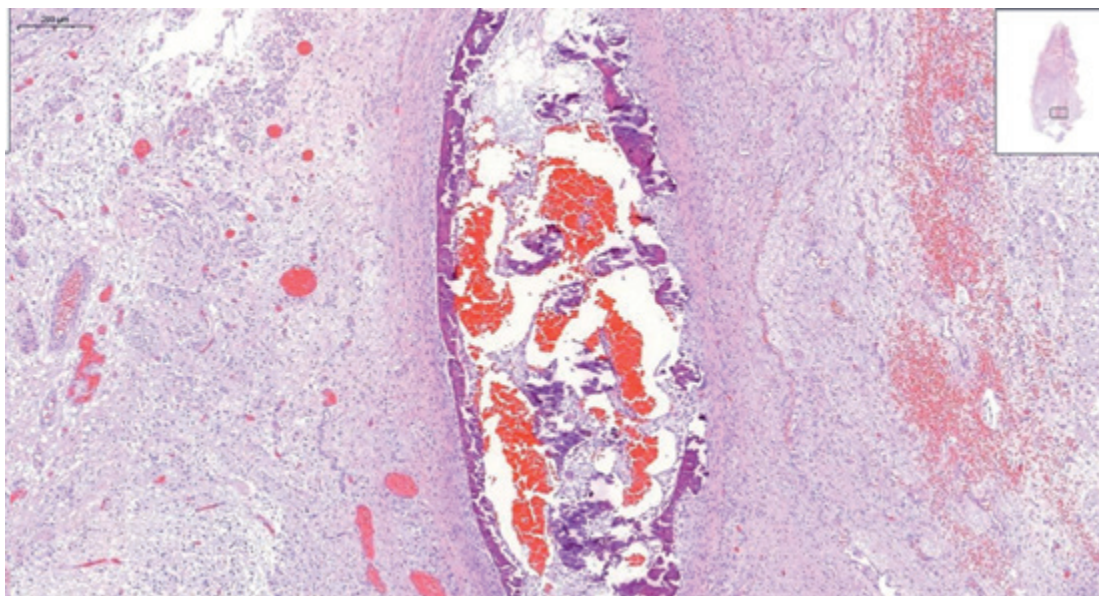
**Figure 6.**  
Microscopic picture,  
staining with  
hematoxylin and  
eosin. Primitive  
neuroepithelial  
structures  
(pseudorosettes).



**Рисунок 7.**  
Микроскопическая  
картина, окраска  
гематоксилином и  
эозином. Примитив-  
ные нейроэпители-  
альные структуры  
(псевдорозетки) и  
мелкие полости,  
выстланные муцино-  
зным и цилиндриче-  
ским эпителием.

**Figure 7.**  
Microscopic picture,  
staining with  
hematoxyline and  
eosin.





**Рисунок 8.** Микроскопическая картина, окраска гематоксилином и эозином. Элементы костной ткани в тератоме.

**Figure 8.** Microscopic picture, staining with hematoxylin and eosin. Bone tissue elements in the teratoma.

## Заключение

Проведенный анализ литературы, а также представленное в данной статье клиническое наблюдение, подчеркивают сложность диагностики заболевания и требуют дифференциальной диагностики с врожденным кистозно-аденоматозным пороком развития легких, легочной секвестрацией, внутривентрикулярной тератомой и сердечной рабдомиосаркомой. Междисциплинарный подход имеет важное

значение для оптимизации алгоритмов диагностики и улучшения результатов лечения. Необходимо при данной патологии разрабатывать операции EXIT (ex utero intrapartum treatment). Для дальнейшего совершенствования качества диагностики и ведения пациентов с образованиями средостения у плода необходимо расширять свои теоретические знания и практические навыки, обмениваться опытом.

## Литература:

1. Gonzalez M., Krueger T., Schaefer S.C., Ris H.B., Perentes J.Y. Asymptomatic intrapericardial mature teratoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2010;89(6):e46-47. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.023>
2. Uzun O., Wilson D.G., Vujanic G.M., Parsons J.M., De Giovanni J.V. Cardiac tumours in children. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007;2:11. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-11>
3. Kim E., Bae T.S., Kwon Y., Kim T.H., Chung K.W., Kim S.W., Ro J., Lee E.S. Primary malignant teratoma with a primitive neuroectodermal tumor component in thyroid gland: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2007;22(3):568-571. <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.3.568>
4. Мамедов Ад.А., Киргизов И.В., Нелюбина О.В., Селицкая А.Б., Блиндер Ж.А. Клинический случай тератомы полости рта и ротоглотки, сочетающейся с врожденной расщелиной губы и неба. *Дентал Юг.* 2012;6:8-10. [https://doi.org/10.35556/idr-2020-3\(92\)42-45](https://doi.org/10.35556/idr-2020-3(92)42-45)
5. Морозов Д.А., Пименова Е.С., Дворяковский И.В., Талалаев А.Г. Тиреоидные тератомы у новорожденных. *Детская хирургия.* 2014;18(5):33-36.
6. Yinon Y., Chitayat D., Blaser S., Seed M., Amsalem H., Yoo S.J., Jaeggi E.T. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat. Diagn.* 2010;30(10):941-949. <https://doi.org/10.1002/pd.2590>
7. Molina F., Romero B., Acosta I., Arévalo E., Gómez L. Ablación láser percutánea de un teratoma cardíaco fetal y revisión de la literatura. *Diagn. Prenat.* 2012;23(4):154-159.
8. Su Y., Alifu A., Wang H., Lin S., Su X., Wei Y., Wan Y., Chen R. A giant teratoma in the anterior mediastinum found prenatally: A case report. *Front. Pediatr.* 2023 Mar 13;11:1128947. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1128947>
9. Bouchard S., Johnson M.P., Flake A.W., Howell L.J., Myers L.B., Adzick N.S., Crombleholme T.M. The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases. *J. Pediatr. Surg.* 2002;37(3):418-426. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.30839>

## References:

1. Gonzalez M, Krueger T, Schaefer SC, Ris HB, Perentes JY. Asymptomatic intrapericardial mature teratoma. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):e46-47. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.023>
2. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, Parsons JM, De Giovanni JV. Cardiac tumours in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:11. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-11>
3. Kim E, Bae TS, Kwon Y, Kim TH, Chung KW, Kim SW, Ro J, Lee ES. Primary malignant teratoma with a primitive neuroectodermal tumor component in thyroid gland: a case report. *J Korean Med Sci.* 2007;22(3):568-571. <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.3.568>
4. Mamedov AdD, Kirgizov IV, Nelyubina OV, Selickaja AB, Blinder ZhA. A clinical case of teratoma of the oral cavity and oropharynx, combined with congenital cleft lip and palate. *Dental Yug.* 2012;6:8-10 (In Russian). [https://doi.org/10.35556/idr-2020-3\(92\)42-45](https://doi.org/10.35556/idr-2020-3(92)42-45)
5. Morozov DA, Pimenova ES, Dvoryakovskiy IV, Talalaev AG. Thyroid teratomas in newborn babies. *Russian journal of pediatric surgery.* 2014;18(5):33-36.
6. Yinon Y., Chitayat D., Blaser S., Seed M., Amsalem H., Yoo S.J., Jaeggi E.T. Fetal cardiac tumors: a single-center experience of 40 cases. *Prenat. Diagn.* 2010;30(10):941-949. <https://doi.org/10.1002/pd.2590>

7. Molina F, Romero B, Acosta I, Arévalo E, Gómez L. Ablación láser percutánea de un teratoma cardíaco fetal y revisión de la literature. *Diagn Prenat*. 2012;23(4):154-159.
8. Su Y, Alifu A, Wang H, Lin S, Su X, Wei Y, Wan Y, Chen R. A giant teratoma in the anterior mediastinum found prenatally: A case report. *Front Pediatr*. 2023;11:1128947. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1128947>
9. Bouchard S, Johnson MP, Flake AW, Howell LJ, Myers LB, Adzick NS, Crombleholme TM. The EXIT procedure: experience and outcome in 31 cases. *J Pediatr Surg*. 2002;37(3):418-426. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.30839>

## Сведения об авторах

**Оленев Антон Сергеевич**, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист по акушерству, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, врач-акушер-гинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы» (119421, Россия, г. Москва, ул. Новаторов, д. 3).

**Вклад в статью:** анализ данных и их интерпретация, утверждение окончательной версии для публикации. Ответственный за все аспекты работы и гарантирует соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

**ORCID:** 0000-0001-9632-6731

**Куртенюк Наталья Викторовна**, заведующая перинатальным центром ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы» (119421, Россия, г. Москва, ул. Новаторов, д. 3).

**Вклад в статью:** анализ данных, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0009-0009-6703-4962

**Туманова Елена Леонидовна**, заведующая патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы» (123001, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15);

заведующая кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста ИБПЧ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1).

**Вклад в статью:** анализ данных, и их интерпретация, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-1149-4061

**Латышкевич Олег Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1); врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы» (119421, Россия, г. Москва, ул. Новаторов, д. 3).

**Вклад в статью:** анализ данных и их интерпретация, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0003-1643-7576

**Меретукова Мадина Амдулхамидовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1); врач-акушер-гинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы» (119421, Россия, г. Москва, ул. Новаторов, д. 3).

**Вклад в статью:** написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID ID** 0009-0000-5284-1256

## Authors

**Prof. Anton S. Olenev**, MD, DSc, Deputy Head Physician for Obstetrics and Gynecology Care City of Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva (3, Novatorov Street, Moscow, 119421, Russian Federation).

**Contribution:** design conception data analysis. Approved the final version of publication, took responsibility for all aspects of the work and guarantees appropriate consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

**ORCID:** 0000-0001-9632-6731

**Dr. Natalia V. Kurtenok**, MD, PhD, Head for Perinatal Center of City of Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva (3, Novatorov Street, Moscow, 119421, Russian Federation).

**Contribution:** data collection and analysis, approval of the final version, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0009-0009-6703-4962

**Dr. Elena L. Tumanova**, MD, Head of Department of pathology, pathomorphologist of Children's City Clinical Hospital named after N. F. Filatov (15, Sadovaya-Kudrinskaya Street, Moscow, 123001, Russian Federation).

**Contribution:** data analysis, approval the final version of publication, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-1149-4061

**Dr. Oleg A. Latyshkevich**, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117513, Russian Federation); Obstetrician-gynecologist of the Perinatal Center Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva (3, Novatorov Street, Moscow, 119421, Russian Federation).

**Contribution:** data analysis, approval the final version of publication, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-1643-7576

**Dr. Madina A. Meretukova**, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117513, Russian Federation); Obstetrician-gynecologist of the Perinatal Center Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva (3, Novatorov Street, Moscow, 119421, Russian Federation).

**Contribution:** data interpretation, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0009-0000-5284-1256

**Dr. Ekaterina N. Matveenko E.N.**, MD, pathomorphologist of Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov (15, Sadovaya-Kudrinskaya Street, Moscow, 123001, Russian Federation).

**Contribution:** data interpretation, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-9334-5566

**Dr. Anna A. Harutyunyan**, MD, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova Street, Moscow, 117513, Russian Federation);

**Contribution:** data interpretation, manuscript writing, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0001-6372-3992

**Матвеевко Екатерина Николаевна**, врач-патологоанатом ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы» (123001, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15);

**Вклад в статью:** написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-9334-5566

**Арутюнян Анна Агасиевна**, врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1).

**Вклад в статью:** написание рукописи, полная ответственность за содержание.

**ORCID:** 0000-0001-6372-3992

**Астраханцева Мария Михайловна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1);

врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы» (119421, Россия, г. Москва, ул. Новаторов, д. 3).

**Вклад в статью:** анализ данных, полная ответственность за содержание.

**ORCID ID:** 0000-0003-1482-6279

**Тоноян Диана Ишхановна**, врач-ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1).

**Вклад в статью:** анализ данных, полная ответственность за содержание.

**ORCID ID:** 0009-0000-8559-0019

**Dr. Maria M. Astrakhantseva**, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova Sreet, Moscow, 117513, Russian Federation);

Obstetrician-gynecologist of the Perinatal Center Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva (3, Novatorov Street, Moscow, 119421, Russian Federation).

**Contribution:** data interpretation, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0000-0003-1482-6279

**Dr. Diana I. Tonoyan**, MD, resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (1, Ostrovityanova Sreet, Moscow, 117513, Russian Federation)

**Contribution:** data interpretation, fully responsible for the content.

**ORCID:** 0009-0000-8559-0019

Статья поступила: 16.04.2024 г.

Поступила после доработки: 26.11.2024 г.

Принята в печать: 26.11.2024 г.

Received: 16.04.2024

Received in revised form: 26.11.2024 г.

Accepted: 26.11.2024

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

УДК 61(092)

## К ЮБИЛЕЮ НИКОЛАЯ ВИКТОРОВИЧА РУДАКОВА



15 ноября 2024 г. отмечает свой 70-летний юбилей видный российский ученый, микробиолог и эпидемиолог, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России Николай Викторович Рудаков, член редакционной коллегии журнала «Фундаментальная и клиническая медицина».

Николай Викторович – признанный авторитет в области микробиологии и эпидемиологии риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки и других трансмиссивных клещевых инфекций, лихорадки Ку и других зоонозных инфекций, микоплазмозов и анаплазмозов. Показатели публикационной активности: индекс Хирша (РИНЦ) – 28, индекс Хирша (Scopus) – 15, средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых опубликованы статьи – 1,051, процитированы статьи – 1,604, число цитирований – более 3350.

Н.В. Рудаков внес значительный вклад как в изучение природно-очаговых инфекций и инфекций, общих для человека и животных, так и в разработку федеральных нормативно-методических документов по их профилактике. Им опубликовано более 650 научных работ, создана научная

школа микробиологов и эпидемиологов, под его руководством подготовлено более 20 кандидатов и докторов наук. Его монографии, учебники и руководства вошли в золотой фонд научной медицинской литературы.

Научно-общественная деятельность Н.В. Рудакова многогранна: он является председателем и членом проблемных комиссий Ученого совета Роспотребнадзора; Главным бактериологом Координационного совета по здравоохранению Сибири Межрегиональной ассоциации «Сибирское соглашение», председателем Омского отделения ВНПОЭМП, Омского отделения общества биотехнологов России; членом нескольких научных советов по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера и по санитарно-эпидемиологической охране территории РФ; членом редсоветов журналов: «Проблемы особо опасных инфекций», «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», «Медицина и экология» (Караганда); членом редколлегий журналов: «Фундаментальная и клиническая медицина», «Здоровье населения и среда обитания», «Бактериология»; с 2024 года – главный редактор журнала «Национальные приоритеты России»; член рабочей группы по микробиологии УМО вузов РФ по укрупненной группе профессий, специальностей и направлений подготовки 32.00.00. «Науки о здоровье и профилактическая медицина», двух докторских диссертационных советов.

При непосредственном участии Н.В. Рудакова разработан профессиональный стандарт «Специалист в области медицинской микробиологии» (Утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 08.06.2021 № 384н), создан федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 32.08.15 Медицинская микробиология (Утвержден приказом Министерством науки и высшего образования Российской Федерации от 13.12.2021 № 1230).

Заслуги Николая Викторовича Рудакова отмечены орденом Пирогова, Почетными грамотами, медалями и знаками отличия Роспотребнадзора и Минздрава России.

*Коллектив Омского НИИ природно-очаговых инфекций и редакционная коллегия журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» поздравляют Николая Викторовича Рудакова с юбилеем и желают ему новых научных достижений, талантливых учеников, здоровья и благополучия!*