

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 3
2020



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848

**Журнал включен Высшей
аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученых степеней доктора
и кандидата наук**

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена - свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:
Россия, 432017, г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:
Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,
Н.В. Пенькова

Оригинал-макет подготовлен
и тираж отпечатан
в Издательском центре
Ульяновского государственного
университета:
432017, г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 28.09.2020.
Дата выхода в свет 14.10.2020.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 19,5. Тираж 500 экз.
Заказ № 55 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3
2020

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филиппов (Киев, Украина)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2020

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet III
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editor's office:
Russia, 432017, Ulyanovsk,
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,
N.V. Penkova

The dummy is prepared
and circulation is printed
in the Publishing Center
The Ulyanovsk State University:
432017, Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 28.09.2020.
Date of the press 14.10.2020.

Format 60×84 1/8.
Print. page 19,5.
Circulation is 500 copies.
Order No. 55 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 3

2020

Editor-in-chief – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
E.S. Belozherov (St. Petersburg, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	8
Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И., Белов Д.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ	8
Luca Costanzo, Simona Antonina Grasso, Francesco Paolo Palumbo, Giorgio Ardita, Luigi Di Pino, Pier Luigi Antignani, Leonardo Aluigi, Enrico Arosio, Giacomo Failla COVID-19 PNEUMONIA: THE POINT OF VIEW OF VASCULAR SPECIALIST.....	21
Мухаметгареева А.В., Капгалап В.В., Молчанов А.Н., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Ромашкин В.В., Коваленко Л.В. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОЦЕНКИ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В КАРДИОЛОГИИ	28
Абдуллаев Ф.З., Аббасов Ф.Э., Бабаев Н.М., Шихиева Л.С., Амрахова Г.А. ИСХОДЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ МОЛОЖЕ 40 ЛЕТ	44
Быкова А.А., Алифирова В.М., Бразовская Н.Г. ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНСУЛЬТА НА РИСК РАЗВИТИЯ СМЕРТЕЛЬНОГО ИСХОДА ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА	58
Гуменюк Л.Н., Хайретдинова З.З., Пучкина Г.А. БИОХИМИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОНЦЕПЦИИ FAST TRACK SURGERY У ПАЦИЕНТОК ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С КОМОРБИДНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	70
Генинг С.О., Антонеева И.И. РОЛЬ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАКА ЯИЧНИКОВ	82
Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И. ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ	104
Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Базиева Т.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ <i>ESR1</i> И <i>PRG</i> ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	112

ФИЗИОЛОГИЯ	121
Говорухина А.А., Конькова К.С. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ РАЗНОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ	121
Киек О.В., Покровский В.М. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ОБУЧАЮЩИХСЯ ПРОФЕССИИ СТАНОЧНИКА ДЕРЕВООБРАБАТЫВАЮЩИХ СТАНКОВ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ	135
Недовесова С.А., Лошенко В.И., Сахаров А.В., Айзман Р.И. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК КРЫС ПРИ ПОТРЕБЛЕНИИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ С ПОВЫШЕННОЙ ЖЕСТКОСТЬЮ	142
Шаповалова Е.Ю., Демяшкин Г.А., Маланичев М.Ю., Погосян Д.А., Зорин И.А., Щекин В.И. МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СЕПСИСА ПУТЕМ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛИГИРОВАНИЯ И ПУНКЦИИ СЛЕПОЙ КИШКИ (СЛР-ПРОЦЕДУРА)	150
ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ	159
Лапенко В.В., Бикбулатова Л.Н., Терникова Е.М. ЭКОЛОГО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ВОДОПРОВОДНОЙ ВОДЫ ГОРОДОВ ХАНТЫ-МАНСИЙСК И САЛЕХАРД	159

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Belova L.A., Mashin V.V., Sitnikova A.I., Belov D.V. MODERN OUTLOOKS ON RISK FACTORS OF CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS	8
Luca Costanzo, Simona Antonina Grasso, Francesco Paolo Palumbo, Giorgio Ardita, Luigi Di Pino, Pier Luigi Antignani, Leonardo Aluigi, Enrico Arosio, Giacomo Failla COVID-19 PNEUMONIA: THE POINT OF VIEW OF VASCULAR SPECIALIST.....	21
Mukhametgareeva A.V., Kashtalap V.V., Molchanov A.N., Vorob'ev A.S., Urvantseva I.A., Romashkin V.V., Kovalenko L.V. APPLICATION OF ULTRASOUND ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR CARDIAC STRAIN IN CARDIOLOGY.....	28
Abdullaev F.Z., Abbasov F.E., Babaev N.M., Shikhieva L.S., Amrakhova G.A. RESULTS OF ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION AND QUALITY OF LIFE IN SUCH PATIENTS AGED UNDER 40.....	44
Bykova A.A., Alifirova V.M., Brazovskaya N.G. IMPACT OF STROKE CLINICAL FEATURES ON MORTALITY RISKS ACCORDING TO HOSPITAL REGISTRY	58
Gumenyuk L.N., Khayretdinova Z.Z., Puchkina G.A. BIOCHEMICAL AND PSYCHOSOCIAL ASPECTS OF FAST TRACK SURGERY IN SURGICAL PATIENTS WITH COMORBID METABOLIC SYNDROME IN GYNECOLOGICAL PRACTICE	70
Gening S.O., Antoneeva I.I. ROLE OF CANCER STEM CELLS IN OVARIAN CARCINOGENESIS.....	82
Shmakova N.A., Chistyakova G.N., Kononova I.N., Remizova I.I. PECULIARITIES OF PAPILLOMAVIRUS GENOTYPING IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA	104
Ordiyants I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Bazieva T.A. MODERN OUTLOOKS ON PREVALENCE OF ESR1 AND PRG POLYMORPHISM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	112

PHYSIOLOGY	121
Govoruhina A.A., Kon'kova K.S. COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS IN CHILDREN - REPRESENTATIVES OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS LIVING IN KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG - YUGRA.....	121
Kiyok O.V., Pokrovskiy V.M. HEART RATE VARIABILITY IN WOODWORKING MACHINIST TRAINEES DURING WORKSHOP PRACTICE.....	135
Nedovesova S.A., Loshenko V.I., Sakharov A.V., Ayzman R.I. MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF KIDNEYS IN RATS DRINKING LIMEWATER	142
Shapovalova E.Yu., Demyashkin G.A., Malanichev M.Yu., Pogosyan D.A., Zorin I.A., Shchekin V.I. SIMULATION OF EXPERIMENTAL SEPSIS BY CECAL LIGATION AND PUNCTURE (CLP)	150
GENERAL BIOLOGY	159
Lapenko V.V., Bikbulatova L.N., Ternikova E.M. ECOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF TAP WATER IN CITIES KHANTY-MANSIYSK AND SALEKHARD.....	159

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.8-005

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

Л.А. Белова, В.В. Машин, А.И. Ситникова, Д.В. Белов

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

В обзоре представлены основные факторы риска развития церебральных венозных тромбозов (ЦВТ). Обсуждаются современные представления о роли этих факторов в патогенезе венозных инсультов.

Целью данного обзора является систематизация факторов риска ЦВТ в зависимости от влияния на тот или иной компонент триады Вирхова.

В качестве источников информации использовались данные электронных библиотек Pubmed, eLIBRARY, а также публикации и статьи по данной проблеме.

ЦВТ представляет собой, как правило, мультифакторное заболевание, более характерное для лиц молодого возраста, чаще женского пола, но также встречающееся у детей и пожилых пациентов. Поскольку ЦВТ не всегда имеет специфическое начало, знание факторов риска может помочь в ранней диагностике этого заболевания. Прогноз при ЦВТ, по сравнению с артериальным тромбозом, в целом более благоприятный. Однако у 15–30 % пациентов остаются последствия данного заболевания. В статье представлены факторы, влияющие на прогноз и исход ЦВТ. Постулируется, что указанная категория пациентов требует своевременного распознавания и ранней диагностики заболевания, что будет способствовать повышению эффективности лечения, уменьшению последствий патологии и снижению летальности.

Ключевые слова: *церебральный венозный тромбоз, факторы риска, тромбоз глубоких вен, тромбоз поверхностных вен, венозный инсульт.*

В настоящее время растет интерес к проблеме изучения венозной патологии, что связано с увеличением знаний о влиянии состояния венозной гемодинамики на формирование ряда заболеваний.

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) является относительно редко встречающимся (0,5–1,0 % всех инсультов) и при этом потенциально опасным для жизни состоянием, включающим в себя тромбозы глубоких и поверхностных вен и синусов головного мозга [1, 2].

Целью данного обзора является изучение факторов риска ЦВТ на основе современных представлений об их влиянии на патогенез заболевания.

Несмотря на относительно невысокую распространенность ЦВТ, наблюдается увели-

чение частоты встречаемости в связи с улучшением информированности врачей и применением современных методов диагностики данного заболевания, что влияет на его прогноз и исход.

Развитие ЦВТ возможно в любом возрасте, однако самая высокая заболеваемость отмечается среди пациентов 31–50 лет [3]. ЦВТ в три раза чаще диагностируется у женщин, но это различие нивелируется у пациентов старше 55 лет, когда соотношение мужчин и женщин составляет 52 и 48 % соответственно [4, 5]. В 70–80 % случаев заболевания среди женщин преобладают пациентки детородного возраста. Среди детей и пожилых пациентов каких-либо закономерностей не наблюдается [6].

Церебральный венозный тромбоз представляет собой многофакторное заболевание: более чем в 50 % случаев выявляют сочетание нескольких факторов риска. В 15 % случаев ЦВТ причина остается неустановленной [5–7].

В патогенезе ЦВТ лежит нарушение равновесия между тромботическими и тромболитическими процессами. Причинами являются процессы, описанные еще в середине XIX в. Р. Вирховым. Это изменения сосудистой стенки, скорости кровотока и реологических свойств крови.

Таким образом, факторы риска можно разделить в зависимости от того, на какой компонент триады Вирхова изначально оказано большее влияние.

В связи с эпидемиологической обстановкой, обусловленной COVID-19, приобретают значение новые факторы риска ЦВТ.

Заболевание COVID-19 имеет мультисистемные проявления, в т.ч. высокий риск тромботических осложнений [8]. При тяжелом течении инфекции частота развития венозных тромбозов составляет 25–27 % [9, 10]. Эти тромботические события включают в себя ишемический инсульт (в т.ч. ЦВТ), венозную тромбоземболию, тромбоземболию легочной артерии, которые могут возникнуть как в дебюте заболевания, так и в процессе лечения, а также в раннем восстановительном периоде [11].

Механизм развития тромботических осложнений при COVID-19 полностью не выяснен. Однако предполагается, что увеличение цитокинов, которое происходит при тяжелой воспалительной реакции, наблюдаемой при COVID-19, вызывает прокоагуляционное состояние [12, 13]. Также считается, что COVID-19 может иметь некоторые собственные специфические прокоагулянтные эффекты, обусловленные его тропностью к АПФ2 (АСЕ2), который присутствует в эндотелии кровеносных сосудов [13].

Также имеется вероятность, что количество случаев заболевания ЦВТ может быть занижено, поскольку врачи всегда рассматривают ЦВТ как причину неврологических симптомов у пациентов с COVID-19. Это обусловлено неспецифическими неврологическими проявлениями ЦВТ, в т.ч. и при COVID-19 [14].

Изменения сосудистой стенки сосудов наблюдаются при таких состояниях, как нефротический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, а также таких коллагенозах, как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера [15–22].

Существенно повышают риск развития ЦВТ наследственные (34–68 %) и приобретенные (8–26,4 %) тромбофилические состояния. Наиболее изучены и чаще всего встречаются мутации в генах V фактора Лейдена и протромбина, дефицит протеина C, S и антитромбина. Считается, что наличие мутации V фактора Лейдена повышает риск ЦВТ в 5 раз [23].

Среди наиболее распространенных генетических протромботических расстройств наблюдаются мутации G1691A фактора (F)V (5,1 %), G20210AFII, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и A1298C (6,3 %), дефицит антитромбина III, Pr C и Pr S [24, 25].

Существует ряд приобретенных состояний, которые влияют на свертываемость крови. К ним относят антифосфолипидный синдром, хронические миелопролиферативные синдромы, рак, нефротический синдром, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, такие коллагенозы, как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера [15–19, 21, 22].

ЦВТ может быть одним из осложнений системной красной волчанки (СКВ). Патогенез ЦВТ при СКВ обусловлен аутоиммунным васкулитом и гиперфибринемией. Для аутоиммунного васкулита характерно повреждение клеток эндотелия, а гиперфибриногенемия зачастую обусловлена хроническим аутоиммунным воспалением [26].

Наличие нефротического синдрома является редким и часто недиагностируемым фактором риска ЦВТ. При данном состоянии наблюдается гиперкоагуляция, связанная с дисбалансом прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов, что повышает риск возникновения ЦВТ [27]. Причем риск тромботических осложнений при нефротическом синдроме наиболее высокий на ранних стадиях заболевания и повышается при более низких уровнях альбумина: у пациентов с уровнем альбумина менее 2,8 г/дл риск

развития тромбоэмболических осложнений в 2,5 раза выше [28].

Еще одним фактором риска развития ЦВТ является антифосфолипидный синдром. Антифосфолипидные антитела (АФА) активируют синтез тромбосана, снижают активность простаглицина, что приводит к вазоконстрикции и повышению прокоагулянтной активности, а также воздействуют на клетки эндотелия при участии $\beta 2$ -гликопротеина-1 ($\beta 2$ -ГП-1). В свою очередь $\beta 2$ -ГП-1 связывается с эндотелием посредством аннексина V, который является рецептором эндотелия для тканевого активатора плазминогена [29]. В результате связывания $\beta 2$ -ГП-1 с эндотелием происходит изменение последнего, которое характеризуется как проадгезивное, провоспалительное и прокоагулянтное [30].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) представляет собой приобретенное, жизнеугрожающее, прогрессирующее системное заболевание, которое характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом и высоким риском тромбозов [31]. ЦВТ является часто поздним, но серьезным осложнением ПНГ [32]. Механизм тромбоза при ПНГ обусловлен следующими факторами: опосредованная комплементом активация тромбоцитов; поглощение оксида азота свободным гемоглобином, приводящее к повышению агрегации тромбоцитов; дефектный фибринолиз, связанный с отсутствием рецепторов активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR) [33].

Пациенты со злокачественными новообразованиями имеют повышенный риск развития ЦВТ по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний. Механизм связи онкологии с ЦВТ включает в себя сдавление синусов опухолью, прорастание опухоли в мозговые синусы, а также прокоагуляционный эффект опухоли [34]. Особо стоит отметить лечение онкологических заболеваний химиотерапевтическими и гормональными препаратами, которые также влияют на систему гемостаза и повышают риск развития тромбозов, в частности ЦВТ. Патогенез тромбозов связан с прямым токсическим влиянием некоторых препаратов на эндотелий, угнетением эндогенного фибринолиза и повышением аг-

регации тромбоцитов [35]. Рост агрегации тромбоцитов происходит из-за повышенного содержания фрагментов протромбина F1+2, комплекса «тромбин+антитромбин» (ТАТ), фибринопептида А, активированного протеина С, фактора VIII. Прокоагуляционный эффект связан с выделением опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта (цистеиновой транспептидазы) [36]. Повышение содержания тканевых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, факторы некроза опухоли, интерферон-гамма) при злокачественных новообразованиях усиливает экспрессию тканевого фактора моноцитов, что играет решающую роль в активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями [37].

К провоцирующим факторам развития церебрального венозного тромбоза относят обезвоживание, прием таких препаратов, как оральные контрацептивы, цитостатики, глюкокортикостероиды, а также беременность и послеродовой период, длительная иммобилизация, травмы и операции на головном мозге [16, 18, 38, 39].

Фактором повышенного риска также является гипергомоцистеинемия, которая диагностируется у 27–43 % пациентов с диагнозом ЦВТ и только у 8–10 % группы контроля [5, 40]. Механизм формирования тромбоза при гипергомоцистеинемии обусловлен повреждением эндотелия под действием окислительного стресса, нарушением выделения окиси азота, изменением гомеостаза и активацией воспалительных процессов [41].

Появились исследования, показывающие, что у 9–27 % пациентов с ЦВТ наблюдается анемия и ее наличие увеличивает риск развития ЦВТ. Риск развития летального исхода при ЦВТ у пациентов с сопутствующей анемией увеличивается в 2 раза по сравнению с пациентами без нее [42]. Это объясняется увеличением гипоксии в пораженной ткани, которая обусловлена сниженной способностью крови переносить кислород [44]. Кроме того, имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие о том, что анемия может приводить ко вторичной ишемии в тканях мозга из-за активизации медиаторов воспаления [45].

Большой процент заболеваемости ЦВТ среди женщин репродуктивного возраста связан, как правило, с беременностью и послеродовым периодом, приемом КОК. Так, на долю ЦВТ приходится от 27 до 57 % всех связанных с беременностью инсультов, поэтому во время беременности, родов и в послеродовом периоде и при наличии церебральных жалоб в первую очередь следует думать о ЦВТ [46].

Прием КОК связан с повышением риска развития ЦВТ, что обусловлено их влиянием на процессы коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза. Влияние на свертываемость заключается в увеличении концентрации таких плазменных факторов свертывания, как фибриноген, протромбин (на 19 %), факторов VII, VIII (на 17 %) и X (на 31 %), повышении содержания в крови комплекса ТАТ, D-димера и уменьшении активности системы антикоагуляции за счет снижения концентрации антиромбина (на 6 %), фактора V (на 22 %), протеина (Pr) C (на 20 %), общего Pr S (на 20 %), свободного Pr S (на 21 %) [17, 47]. Особенно повышает риск тромботических осложнений наличие предрасполагающих факторов, таких как конституциональная венозная недостаточность, курение, ожирение, длительная иммобилизация [48–50].

Частота ЦВТ во время беременности и родов составляет 1–4 случая на 10 000. Факторами риска развития ЦВТ во время беременности и в послеродовом периоде считают артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет, врожденные пороки сердца, возраст беременных и многоплодность беременности в результате экстракорпорального оплодотворения [16, 17, 51]. Во время вынашивания ребенка происходят физиологические изменения системы гемостаза, которые приводят к гиперкоагуляции, а именно: во II и III триместре повышается резистентность к активированному протеину C, снижается активность протеина S, повышается уровень фибриногена и факторов II, VII, VIII и X, увеличивается активность ингибиторов фибринолиза, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ), PAI-1 и PAI-2 [52]. Учитывая замедление скорости кровотока, обусловленное гормональными, механическими причинами, подобные изменения нарушают

равновесие в системе гемостаза и создают предпосылки к развитию венозных тромбозов. Очевидно, что в условиях физиологической гиперкоагуляции вклад генетически обусловленных тромбофилических дефектов гемостаза становится более значимым [53]. Также повышают риск тромботических осложнений во время беременности АФС, такие патологические состояния, как преэклампсия и эклампсия, артериальная гипертензия [54].

Кроме того, ЦВТ является осложнением операций на венозных синусах. У 32,4 % пациентов после операций при опухолях задней черепной ямки на МР-венограммах подтвердились ЦВТ, и зачастую они протекали бессимптомно [55].

В ряде случаев ЦВТ может быть осложнением после открытой и проникающей ЧМТ (около 10 % случаев). Это представляет особую опасность, так как зачастую начальные клинические проявления ЦВТ в структуре травматической болезни могут маскироваться под клинические проявления ЧМТ и не всегда могут быть распознаны [56].

К предрасполагающим сопутствующим состояниям, которые увеличивают риск развития ЦВТ, можно отнести наличие дисплазии соединительной ткани и конституциональной венозной недостаточности [57, 58].

Поскольку соединительная ткань участвует в образовании сосудистой стенки, клапанов сердца и вен, органов кроветворения, то дисплазия соединительной ткани (ДСТ) может иметь большое значение в патогенезе цереброваскулярной патологии, особенно у лиц молодого возраста [2, 59, 60]. ДСТ – это генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, для которого характерны дефекты волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани [61]. При наличии сосудистых аномалий у пациентов с ДСТ повышается риск развития сосудистых катастроф в более молодом возрасте, чем в общей популяции [62, 63]. Патогенез ЦВТ при ДСТ связан с местным нарушением гемодинамики, снижением тромборезистентности сосудистой стенки, активацией тромбоцитов в кровеносных сосудах [64]. У больных с ДСТ обнаружена более высокая частота мутаций и

полиморфизма генов системы гемостаза (полиморфизм гена MTHFR в вариантах C667/T и A1298/C, полиморфизм гена мембранного гликопротеина ITGA2), чем в общей популяции, что свидетельствует о предрасположенности к тромбозам [65]. При ДСТ имеется связь между риском возникновения венозных тромбозов и повышением индекса анизотропии эритроцитов (RDW) [66, 67]. Изменения мембран эритроцитов проявляются уменьшением уровня сфингомиелина, холестерина, снижением активности Na^+ - K^+ -АТФ-азы и нарушением внутриклеточного ионного гомеостаза [68].

Часто у пациентов с ЦВТ в анамнезе наблюдается конституциональная венозная недостаточность (КВН), для которой характерна врожденная структурно-функциональная несостоятельность венозной системы в виде несостоятельности клапанного аппарата магистральных вен, нарушения реактивности интракраниальных вен, нарушения венозного оттока с формированием венозного застоя и нарушения микроциркуляции вследствие повышения ригидности мембран эритроцитов [69–71]. При этом у пациентов с семейным «венозным» анамнезом нередко наблюдается несколько типичных локализаций венозной патологии: варикоз и флеботромбоз нижних

конечностей, геморрой, варикоцеле, варикозное расширение вен пищевода и носовых раковин [71, 72].

В целом прогноз при ЦВТ относительно благоприятный. Полное восстановление при ЦВТ наблюдается у 52–77 % пациентов, остаточные явления легкой степени выраженности – у 7–29 %, средней и тяжелой степени – у 9–10 %. Летальность при ЦВТ достигает 5–33 % (при тяжелом течении) [73].

Неблагоприятный прогноз связан с возникновением геморрагических инфарктов, развитием септических состояний, плохо купируемых эпилептических приступов, эмболии легочных артерий (в этом случае смертность достигает 96 %), злокачественными новообразованиями. Также с неблагоприятным прогнозом ассоциированы ранний детский и пожилой возраст пациентов, быстрое нарастание симптоматики, наличие очаговых симптомов и комы. Повторные ЦВТ наблюдаются в 12 % случаев и развиваются чаще у пациентов с протромботическими состояниями [2, 74].

Таким образом, знание и своевременное выявление факторов риска ЦВТ способствует улучшению диагностики заболевания, сокращению времени до постановки диагноза и уменьшению последствий ЦВТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ferro J.M., Boussier M.G., Canhão P., Coutinho J.M., Crassard I., Dentali F., di Minno M., Maino A., Martinelli I., Masuhr F., de Sousa D.A. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *European stroke journal*. 2017; 2 (3): 195–221.
2. Белова Л.А., Машин В.В. Венозные расстройства при различных формах церебральной патологии. М.; 2018. 176.
3. Coutinho J.M., Zuurbier S.M., Aramideh M., Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012; 43 (12): 3375–3377.
4. Zuurbier S.M., Hiltunen S., Lindgren E., Silvis S.M., Jood K., Devasagayam S. Cerebral venous thrombosis in older patients. *Stroke*. 2018; 49 (1): 197–200.
5. Prasanna Tadi, Babak Behgam, Seth Baruffi. Cerebral Venous Thrombosis. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315> (дата обращения: 19.01.2020).
6. Maksimova M.Yu., Dubovitskaya Yu.I., Bryukhov V.V., Krotenkova M.V. Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis. *RMJ*. 2017; 21: 1595–1601.
7. Einhäupl K., Stam J., Boussier M.G., De Bruijn S.F., Ferro J.M., Martinelli I., Masuhr F. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *European Journal of Neurology*. 2010; 17 (10): 1229–1235.
8. Ferro J.M., Canhão P., Stam J., Boussier M.G., Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35 (3): 664–670.

9. Lee J.K., Murray K., Renati S. A Case Report of Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presenting Sign of Relapsing Nephrotic Syndrome. *Neurological Medicine*. 2019; 2019: ID 6840240. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/6840240> (дата обращения: 14.01.2020).
10. Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R., Uscatescu V., Cirstoiu M., Coriu D., Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J. Med. Life*. 2014; 7 (4): 567–571.
11. Белова Л.А. Дипиридамо́л в лечении и профилактике церебрального венозного тромбоза у женщин, использующих гормональные контрацептивы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 12 (117): 116–123.
12. Duman T., Uluduz D., Midi I., Bektas H., Kablan Y., Goksel B.K., Milanlioglu A., Orken D.N., Aluclu U., Colakoglu S., Tufekci A. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017; 26 (8): 1848–1857.
13. Saadat P., Mohseni-Ahangar R. Oral contraceptive-related transverse sinus thrombosis as an initial manifestation of antiphospholipid syndrome in the absence of systemic lupus erythematosus. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2017; 8 (1): 56.
14. Chandra T., Tilstra J.S. Cerebral venous sinus thrombosis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020; 29 (2): 213–215.
15. Borhani-Haghighi A., Kardeh B., Banerjee S., Yadollahikhales G., Safari A., Sahraian M.A., Shapiro L. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020; 39: 101906.
16. McBane II R.D., Tafur A., Wysokinski W.E. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thrombosis research*. 2010; 126 (2): 81–87.
17. Скоромец А.А., Тадтаева З.Г., Пак Т.Е., Скоромец А.П. Генетические признаки тромбофилии у детей и подростков при инсульте. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2011; 4: 62–68.
18. Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R., Uscatescu V., Cirstoiu M., Coriu D., Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *Journal of medicine and life*. 2014; 7 (4): 567.
19. Wang L., Chen H., Zhang Y., Liu W., Zheng W., Zhang X., Zhang F. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a single-centre experience in China. *Journal of immunology research*. 2015; 2015: 540738–540738.
20. Kerlin B.A., Ayoub R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (3): 513–520.
21. Lionaki S., Derebail V.K., Hogan S.L. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (1): 43–51.
22. Кирющенко П.А., Сидельникова В.И. Патолофизиологические механизмы влияния антифосфолипидного синдрома на течение беременности. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2010; 4.
23. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В., Шилова Е.Р., Цветаева Н.В., Михайлова Е.А. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Онкогематология*. 2014; 2: 20–28.
24. Misra U.K., Kalita J., Bansal V., Nair P.P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Transfusion Medicine*. 2008; 18 (5): 308–311.
25. Brodsky A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124 (18): 2804–2811.
26. Silvis S.M., Hiltunen S., Lindgren E. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (1): 90–95.
27. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Атеротромбоз. 2017; 1: 11–15.
28. Сомонова О., Маджуга А., Елизарова А. Тромбозы и тромбоемболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. *Злокачественные опухоли*. 2014; 3 (10): 172–176.
29. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2: 356–363.
30. Khomand P., Hassanzadeh K. A case-series study of cerebral venous thrombosis in women using short course oral contraceptive. *Iran. J. Neurol.* 2016; 15 (2): 92–95.
31. Amoozegar F., Ronksley P., Sauve R., Menon B. Hormonal Contraceptives and Cerebral Venous Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta Analysis. *Front. Neurol.* 2015; 6: 7.

32. Mikulenkа P., Peisker T., Vasko P., Stetkarova I. Diagnosis of cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *Neuroendocrinol. Lett.* 2019; 39 (6): 473–479.
33. Калинин П.Е., Сучков И.А., Рудакова И.Н., Нукифорова Л.В. Гипергомоцистеинемия и возможности ее коррекции при посттромботическом синдроме нижних конечностей. *Вестник РУДН. Сер. Медицина.* 2016; 1.
34. Silvis S.M., Reinstrа E., Hiltunen S., Lindgren E., Heldner M.R., Mansour M., Ghiasian M., Jood K., Zuurbier S.M., Groot A.E., Arnold M., Barboza M.A., Arauz A., Putaala J., Tatlisumak T., Coutinho J.M. Anaemia at admission is associated with poor clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (4): 716–722.
35. Bellwald S., Balasubramaniam R., Nagler M., Burri M.S., Fischer S.D., Hakim A., Dobrocky T., Yu Y., Scalzo F., Heldner M.R., Wiest R. Association of anemia and hemoglobin decrease during acute stroke treatment with infarct growth and clinical outcome. *PloS One.* 2018; 13 (9): e0203535.
36. Cardenas A., Hurtado O., Leza J.C., Lizasoain I. Role of nitric oxide after brain ischaemia. *Cell Calcium.* 2004; 36: 265–275.
37. Aguiar de Sousa D., Canhão P., Ferro J.M. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke.* 2016; 47 (3): 713–718.
38. Sjøland J.A., Sidelmann J.J., Brabrand M., Pedersen R.S., Pedersen J.H., Esbensen K., Standeven K.F., Ariëns R.A., Gram J. Fibrin clot structure in patients with end-stage renal disease. *Thrombosis and haemostasis.* 2007; 98 (8): 339–345.
39. Белова Л.А. Эффективная терапия гипертонической энцефалопатии. *Современная медицина.* 2016; 1 (1): 17–20.
40. Zuurbier S.M., Middeldorp S., Stam J., Coutinho J.M. Sex differences in cerebral venous thrombosis: a systematic analysis of a shift over time. *International journal of stroke.* 2016; 11 (2): 164–170.
41. Shatzel J.J., Connelly K.J., DeLoughery T.G. Thrombotic issues in transgender medicine: A review. *American journal of hematology.* 2017; 92 (2): 204–208.
42. Atmozegar F., Ronksley P., Sauve R., Menon B. Hormonal Contraceptives and Cerebral Venous Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2015; 6: 7.
43. Игнатъева А.С., Абасова Г.Б., Кайшибаева Г.С. Церебральный венозный тромбоз и беременность: этиология, клиничко-эпидемиологическая характеристика и методы диагностики. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2016; 3 (44): 15–20.
44. Lockwood C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1999; 54 (12): 754–765.
45. Ходжаева З.С. Наследственные тромбофилии: влияние на репродуктивную функцию и качество жизни женщины. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология.* 2010; 4.
46. Кирющенков П.А., Сидельникова В.И. Патофизиологические механизмы влияния антифосфолипидного синдрома на течение беременности. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология.* 2010; 4.
47. Benjamin C.G., Sen R.D., Golfinos J.G., Sen C., Roland J.T., McMenomey S., Pacione D. Postoperative cerebral venous sinus thrombosis in the setting of surgery adjacent to the major dural venous sinuses. *Journal of Neurosurgery.* 2018; 131 (4): 1317–1323.
48. Пучков В.Л. Внутрочерепной венозный тромбоз и тромбофлебит церебральных вен при черепно-мозговой травме. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т. III. М.: Антидор; 2002: 372–375.*
49. Машин В.В., Белова Л.А., Прошин А.Н. Артерио-венозные расстройства при неврологической и соматической патологии. *Всероссийская конференция с международным участием Nexus Medicus Venous Forum – 2016: сборник тезисов. Казань, 16–17 мая 2016. Ульяновск: УлГУ; 2016.*
50. Белова Л.А., Машин В.В., Никитин Ю.М., Белов В.Г. Гипертоническая энцефалопатия: клиничко-патогенетические подтипы, классификация, диагностика: монография. Ульяновск: УлГУ; 2010. 204.
51. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. *Российские рекомендации. Педиатр.* 2016; 2.
52. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015; 10 (1): 5–35.
53. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Лечащий врач.* 2008; 2: 22–28.

54. Шилова М.А., Конев В.П., Царегородцев А.Г. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти. Казанский медицинский журнал. 2007; 88 (5): 33–36.
55. Robertson W.C., Given C.A. Spontaneous intracranial arterial dissection in the young: diagnosis by CT angiography. BMC Neurol. 2006; 6.
56. Долгих Г.Б. Церебральные артериальные и венозные дистонии у детей (механизмы, клинические проявления и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 2009.
57. Елыкомов В.А., Копылов А.Н., Федянин С.А. Склонность к тромбообразованию у больных с мезенхимальной дисплазией и сосудистыми мальформациями на фоне готовности к кровоточивости. Медицинский альманах. 2017; 3: 172–175.
58. Riedl J., Posch F., Königsbrügge O., Lötsch F., Reitter E.M., Eigenbauer E., Marosi C., Schwarzingler I., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. PloS One. 2014; 9 (10): e111440.
59. Rezende S.M., Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk. Haematologica. 2014; 99 (1): 194–200.
60. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. Гематология и трансфузиология. 2003; 6: 13–14.
61. Никитин Ю.М., Белова Л.А., Машин В.В., Белов В.Г. Венозная гемодинамика головного мозга у больных с гипертонической энцефалопатией (клинико-ультразвуковое исследование). Клиническая физиология кровообращения. 2011; 4: 49–54.
62. Колотик-Каменева О.Ю. Состояние церебральной венозной гемодинамики у больных гипертонической энцефалопатией с конституциональной венозной недостаточностью в процессе нейропротективной терапии. Клиническая физиология кровообращения. 2013; 3: 28–36.
63. Белова Л.А., Машин В.В. Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии: монография. Ульяновск: УлГУ; 2015. 132.
64. Стулин И.Д. Особенности изучения венозной церебральной циркуляции в норме и патологии. Современные минимально-инвазивные технологии: материалы VI Международного симпозиума. СПб., 2001: 78–80.
65. Boussier M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: an update. The Lancet Neurology. 2007; 6 (2): 162–170.
66. Богданов Э.И., Заббарова А.Т. Церебральные венозные тромбозы. Неврологический вестник. 2003; XXXV (1–2): 52–57.
67. Tadi P., Behgam B., Baruffi S. Cerebral Venous Thrombosis. StatPearls Publishing. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315/#article-19194.s2> (дата обращения: 12.03.2020).
68. Lodigiani C., Iapichino G., Carena L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb. Res. 2020; 191: 9–14.
69. Cavalcanti D.D., Shapiro M., Dehkharghani S., Yaghi S., Lillemoe K., Nossek E., Torres J., Jain R., Riina H., Radmanesh A., Nelson P.K. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. Am. J. Neuroradiol. 2020; 41 (8): 1370–1376.
70. Hess D.C., Eldahshan W., Rutkowski E. COVID-19-related stroke. Transl. Stroke Res. 2020; 11: 322–325.
71. Hughes C., Nichols T., Pike M., Subbe C., Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. European Journal of Case Reports in Internal Medicine. 2020; 7 (5).
72. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395: 1033–1034.
73. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020; 135. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339221> (дата обращения: 12.03.2020).
74. Bolaji P. Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease. BMJ Case Rep. 2020; 13 (8): e236820.

Поступила в редакцию 30.07.2020; принята 20.08.2020.

Авторский коллектив

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, декан медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: vvmashin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Ситникова Анастасия Ивановна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: epishevanastia@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4392-4225>.

Белов Дмитрий Вячеславович – студент 4 курса, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dbelov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

Образец цитирования

Белова Л.А., Машин В.В., Ситникова А.И., Белов Д.В. Современные представления о факторах риска церебральных венозных тромбозов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 8–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20.

**MODERN OUTLOOKS ON RISK FACTORS
OF CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS****L.A. Belova, V.V. Mashin, A.I. Sitnikova, D.V. Belov**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The review presents the main risk factors for cerebral venous thrombosis (CVT). It outlines current understanding of their role in the pathogenesis of venous strokes.

The purpose of the review is to systematize the CVT risk factors according to their effect on a particular component of the Virchow's triad.

Pubmed and eLIBRARY, as well as publications and papers on the issue were considered to be the main sources.

As a rule, CVT is a multifactorial disease, which is more typical for young people, more often women. However, it can also occur in children and elderly patients. Since CVT does not always have a specific onset, knowledge of risk factors can help in the early disease diagnostics. In comparison with arterial thrombosis, CVT prognosis is generally more favorable. However, the consequences of the disease remain in 15–30 % of patients. The article presents the factors influencing CVT prognosis and outcome. It is considered, that such patients require timely detection and early diagnostics, as it will increase treatment efficacy, reduce after-effects and mortality.

Keywords: cerebral venous thrombosis, risk factors, deep vein thrombosis, superficial vein thrombosis, venous stroke.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Reference

1. Ferro J.M., Bousser M.G., Canhão P., Coutinho J.M., Crassard I., Dentali F., di Minno M., Maino A., Martinelli I., Masuhr F., de Sousa D.A. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *European stroke journal*. 2017; 2 (3): 195–221.
2. Belova L.A., Mashin V.V. *Venoznye rasstroïstva pri razlichnykh formakh tserebral'noï patologii* [Venous disorders in various types of cerebral pathology]. Moscow; 2018. 176 (in Russian).

3. Coutinho J.M., Zuurbier S.M., Aramideh M., Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012; 43 (12): 3375–3377.
4. Zuurbier S.M., Hiltunen S., Lindgren E., Silvis S.M., Jood K., Devasagayam S. Cerebral venous thrombosis in older patients. *Stroke*. 2018; 49 (1): 197–200.
5. Prasanna Tadi, Babak Behgam, Seth Baruffi. *Cerebral Venous Thrombosis*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315> (accessed: 19.01.2020).
6. Maksimova M.Yu., Dubovitskaya Yu.I., Bryukhov V.V., Krotenkova M.V. Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis. *RMJ*. 2017; 21: 1595–1601.
7. Einhäupl K., Stam J., Bousser M.G., De Bruijn S.F., Ferro J.M., Martinelli I., Masuhr F. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *European Journal of Neurology*. 2010; 17 (10): 1229–1235.
8. Ferro J.M., Canhão P., Stam J., Bousser M.G., Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35 (3): 664–670.
9. Lee J.K., Murray K., Renati S. A Case Report of Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presenting Sign of Relapsing Nephrotic Syndrome. *Neurological Medicine*. 2019; 2019: ID 6840240. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/6840240> (accessed: 14.01.2020).
10. Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R., Uscatescu V., Cirstoiu M., Coriu D., Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *J. Med. Life*. 2014; 7 (4): 567–571.
11. Belova L.A. Dipyridamol v lechenii i profilaktike tserebral'nogo venoznogo tromboza u zhenshchin, ispol'zuyushchikh gormonal'nye kontratseptivy [Dipyridamole in treatment and prevention of cerebral venous thrombosis in women taking hormonal contraceptives]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 12 (117): 116–123.
12. Duman T., Uluduz D., Midi I., Bektas H., Kablan Y., Goksel B.K., Milanlioglu A., Orken D.N., Aluclu U., Colakoglu S., Tüfekci A. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: the VENOST study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017; 26 (8): 1848–1857.
13. Saadat P., Mohseni-Ahangar R. Oral contraceptive-related transverse sinus thrombosis as an initial manifestation of antiphospholipid syndrome in the absence of systemic lupus erythematosus. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2017; 8 (1): 56.
14. Chandra T., Tilstra J.S. Cerebral venous sinus thrombosis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020; 29 (2): 213–215.
15. Borhani-Haghighi A., Kardeh B., Banerjee S., Yadollahikhales G., Safari A., Sahraian M.A., Shapiro L. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020; 39: 101906.
16. McBane II R.D., Tafur A., Wysokinski W.E. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thrombosis research*. 2010; 126 (2): 81–87.
17. Skoromets A.A., Tadaeva Z.G., Pak T.E., Skoromets A.P. Geneticheskie priznaki trombofilii u detey i podrostkov pri insul'te [Genetically inherited traits of thrombophilia in children and adolescents with stroke]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2011; 4: 62–68 (in Russian).
18. Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R., Uscatescu V., Cirstoiu M., Coriu D., Copaciu E. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience. *Journal of medicine and life*. 2014; 7 (4): 567.
19. Wang L., Chen H., Zhang Y., Liu W., Zheng W., Zhang X., Zhang F. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a single-centre experience in China. *Journal of immunology research*. 2015; 2015: 540738–540738.
20. Kerlin B.A., Ayoob R., Smoyer W.E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (3): 513–520.
21. Lionaki S., Derebail V.K., Hogan S.L. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7 (1): 43–51.
22. Kiryushchenkov P.A., Sidel'nikova V.I. Patofiziologicheskie mekhanizmy vliyaniya antifosfolipidnogo sindroma na techenie beremennosti [Pathophysiological mechanisms of antiphospholipid syndrome influence on pregnancy]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4 (in Russian).
23. Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ptushkin V.V., Shilova E.R., Tsvetaeva N.V., Mikhaylova E.A. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu paroksizmal'noy nochnoy gemoglobinurii

- [National clinical guidelines for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Onkogematologiya*. 2014; 2: 20–28 (in Russian).
24. Misra U.K., Kalita J., Bansal V., Nair P.P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Transfusion Medicine*. 2008; 18 (5): 308–311.
 25. Brodsky A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124 (18): 2804–2811.
 26. Silvis S.M., Hiltunen S., Lindgren E. Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (1): 90–95.
 27. Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Trombozy v onkologii [Thrombosis in oncology]. *Aterotromboz*. 2017; 1: 11–15 (in Russian).
 28. Somonova O., Madzhuga A., Elizarova A. Trombozy i tromboembolii v onkologii. Sovremennyy vzglyad na problemu [Thrombosis and thromboembolism in oncology. Modern view on the problem]. *Zlokachestvennye opukholi*. 2014; 3 (10): 172–176 (in Russian).
 29. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005; 2: 356–363.
 30. Khomand P., Hassanzadeh K. A case-series study of cerebral venous thrombosis in women using short course oral contraceptive. *Iran. J. Neurol.* 2016; 15 (2): 92–95.
 31. Amoozegar F., Ronksley P., Sauve R., Menon B. Hormonal Contraceptives and Cerebral Venous Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta Analysis. *Front. Neurol.* 2015; 6: 7.
 32. Mikulenko P., Peisker T., Vasko P., Stetkarova I. Diagnosis of cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *Neuroendocrinol. Lett.* 2019; 39 (6): 473–479.
 33. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Rudakova I.N., Nikiforova L.V. Gipergomotsisteinemiya i vozmozhnosti ee korrektsii pri posttromboticheskom sindrome nizhnikh konechnostey [Hyperhomocysteinemia and its correction in post-thrombotic syndrome of the lower extremities]. *Vestnik RUDN. Ser. Meditsina*. 2016; 1 (in Russian).
 34. Silvis S.M., Reinstra E., Hiltunen S., Lindgren E., Heldner M.R., Mansour M., Ghiasian M., Jood K., Zuurbier S.M., Groot A.E., Arnold M., Barboza M.A., Arauz A., Putaala J., Tatlisumak T., Coutinho J.M. Anaemia at admission is associated with poor clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27 (4): 716–722.
 35. Bellwald S., Balasubramaniam R., Nagler M., Burri M.S., Fischer S.D., Hakim A., Dobrocky T., Yu Y., Scalzo F., Heldner M.R., Wiest R. Association of anemia and hemoglobin decrease during acute stroke treatment with infarct growth and clinical outcome. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0203535.
 36. Cardenas A., Hurtado O., Leza J.C., Lizasoain I. Role of nitric oxide after brain ischaemia. *Cell Calcium*. 2004; 36: 265–275.
 37. Aguiar de Sousa D., Canhão P., Ferro J.M. Safety of pregnancy after cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*. 2016; 47 (3): 713–718.
 38. Sjøland J.A., Sidelmann J.J., Brabrand M., Pedersen R.S., Pedersen J.H., Esbensen K., Standeven K.F., Ariëns R.A., Gram J. Fibrin clot structure in patients with end-stage renal disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2007; 98 (8): 339–345.
 39. Belova L.A. Effektivnaya terapiya gipertonicheskoy entsefalopatii [Effective therapy for hypertensive encephalopathy]. *Sovremennaya meditsina*. 2016; 1 (1): 17–20 (in Russian).
 40. Zuurbier S.M., Middeldorp S., Stam J., Coutinho J.M. Sex differences in cerebral venous thrombosis: a systematic analysis of a shift over time. *International journal of stroke*. 2016; 11 (2): 164–170.
 41. Shatzel J.J., Connelly K.J., DeLoughery T.G. Thrombotic issues in transgender medicine: A review. *American journal of hematology*. 2017; 92 (2): 204–208.
 42. Amoozegar F., Ronksley P., Sauve R., Menon B. Hormonal Contraceptives and Cerebral Venous Thrombosis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2015; 6: 7.
 43. Ignat'eva A.S., Abasova G.B., Kayshibaeva G.S. Tserebral'nyy venoznyy tromboz i beremennost': etiologiya, kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika i metody diagnostiki [Cerebral venous thrombosis and pregnancy: etiology, clinical and epidemiological characteristics and diagnostics]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2016; 3 (44): 15–20 (in Russian).
 44. Lockwood C.J. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1999; 54 (12): 754–765.
 45. Khodzhaeva Z.S. Nasledstvennyye trombofilii: vliyanie na reproduktivnyuyu funktsiyu i kachestvo zhizni zhenshchiny/ Effektivnaya farmakoterapiya [Hereditary thrombophilia: Impact on reproductive function and quality of life in women. Effective pharmacotherapy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4 (in Russian).

46. Kiryushchenkov P.A., Sidel'nikova V.I. Patofiziologicheskie mekhanizmy vliyaniya antifosfolipidnogo sindroma na techenie beremennosti. Effektivnaya farmakoterapiya [Pathophysiological mechanisms of antiphospholipid syndrome on pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4 (in Russian).
47. Benjamin C.G., Sen R.D., Golfinos J.G., Sen C., Roland J.T., McMenemy S., Pacione D. Postoperative cerebral venous sinus thrombosis in the setting of surgery adjacent to the major dural venous sinuses. *Journal of Neurosurgery*. 2018; 131 (4): 1317–1323.
48. Puchkov V.L. *Vnutricherepnoy venoznyy tromboz i tromboflebit tserebral'nykh ven pri cherepno-mozgovoy travme. Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme* [Intracranial venous thrombosis and cerebral veins thrombophlebitis in traumatic brain injury. Clinical guidelines for traumatic brain injury]. Vol. 3. Moscow: Antidor; 2002: 372–375 (in Russian).
49. Mashin V.V., Belova L.A., Proshin A.N. Arterio-venoznye rasstroïstva pri nevrologicheskoi i somaticheskoi patologii [Arterial and venous disorders in neurological and somatic pathology]. *Vserossiyskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem Nexus Medicus Venous Forum – 2016: sbornik tezisev* [All-Russian conference with international participation Nexus Medicus Venous Forum – 2016: Proceedings]. Kazan', May 16–17, 2016. Ulyanovsk: UIGU; 2016 (in Russian).
50. Belova L.A., Mashin V.V., Nikitin Yu.M., Belov V.G. *Gipertonicheskaya entsefalopatiya: kliniko-patogeneticheskie podtipy, klassifikatsiya, diagnostika: monografiya* [Hypertensive encephalopathy: Clinical and pathogenetic subtypes, classification, and diagnosis: Monograph]. Ulyanovsk: UIGU; 2010. 204 (in Russian).
51. Abbakumova L.N., Arsent'ev V.G. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiyskie rekomendatsii [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostics. Management. Russian recommendations]. *Pediatr.* 2016; 2 (in Russian).
52. Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noy tkani u detey algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children, diagnostic algorithms. Management]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2015; 10 (1): 5–35 (in Russian).
53. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. Displaziya soedinitel'noy tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: Main clinical syndromes, diagnosis, and treatment]. *Lechashchiy vrach*. 2008; 2: 22–28 (in Russian).
54. Shilova M.A., Konev V.P., Tsaregorodtsev A.G. Patologiya sosudov u lits s displaziey soedinitel'noy tkani v aspekte vnezapnoy smerti [Vascular pathology in persons with connective tissue dysplasia in case of sudden death]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 88 (5): 33–36 (in Russian).
55. Robertson W.C., Given C.A. Spontaneous intracranial arterial dissection in the young: diagnosis by CT angiography. *BMC Neurol*. 2006; 6.
56. Dolgikh G.B. *Tserebral'nye arterial'nye i venoznye distonii u detey (mekhanizmy, klinichnskie proyavleniya i lechenie)* [Cerebral arterial and venous dystonia in children (mechanisms, clinical manifestations and treatment)]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kazan', 2009 (in Russian).
57. Elykomov V.A., Kopylov A.N., Fedyanin S.A. Sklonnost' k tromboobrazovaniyu u bol'nykh s mezenkhimal'noy displaziey i sosudistymi mal'formatsiyami na fone gotovnosti k krovotochivosti [Liability to thrombogenesis in patients with mesenchymal dysplasia and vascular malformations related to readiness for bleeding]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017; 3: 172–175 (in Russian).
58. Riedl J., Posch F., Königsbrügge O., Lötsch F., Reitter E.M., Eigenbauer E., Marosi C., Schwarzingler I., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Red cell distribution width and other red blood cell parameters in patients with cancer: association with risk of venous thromboembolism and mortality. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e111440.
59. Rezende S.M., Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk. *Haematologica*. 2014; 99 (1): 194–200.
60. Sukhanova G.A., Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Tromboticheskie mezenkhimal'nye displazii i ikh svyaz' s drugimi trombofiliyami [Thrombotic mesenchymal dysplasias and their relations to thrombophilia]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003; 6: 13–14 (in Russian).
61. Nikitin Yu.M., Belova L.A., Mashin V.V., Belov V.G. Venoznaya gemodinamika golovnogo mozga u bol'nykh s hipertenzivnoy entsefalopatiey (kliniko-ul'trazvukovoe issledovanie) [Venous brain hemodynamics in patients with hypertensive encephalopathy (clinical and ultrasound examination)]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2011; 4: 49–54 (in Russian).

62. Kolotik-Kameneva O.Yu. Sostoyanie tserebral'noy venoznoy gemodinamiki u bol'nykh gipertonicheskoy entsefalopatiey s konstitutsional'noy venoznoy nedostatochnost'yu v protsesse neyroprotektivnoy terapii [Cerebral venous hemodynamics in patients with hypertensive encephalopathy with constitutional venous insufficiency during neuroprotective therapy]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2013; 3: 28–36 (in Russian).
63. Belova L.A., Mashin V.V. *Venoznaya distsirkulyatsiya pri khronicheskikh formakh tserebrovaskulyarnoy patologii: monografiya* [Venous discirculation in chronic cerebrovascular pathology: Monograph]. Ulyanovsk: UIGU; 2015. 132 (in Russian).
64. Stulin I.D. Osobennosti izucheniya venoznoy tserebral'noy tsirkulyatsii v norme i patologii [Research of venous cerebral circulation in health and disease]. *Sovremennyye minimal'no-invazivnyye tekhnologii: Materialy VI mezhdunarodnogo simpoziuma* [Modern minimally invasive technologies: Proceedings of the 6th International Symposium]. St. Petersburg, 2001: 78–80 (in Russian).
65. Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: an update. *The Lancet Neurology*. 2007; 6 (2): 162–170.
66. Bogdanov E.I., Zabbarova A.T. Tserebral'nye venoznye trombozy [Cerebral venous thrombosis]. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2003; XXXV (1–2): 52–57 (in Russian).
67. Tadi P., Behgam B., Baruffi S. *Cerebral Venous Thrombosis*. StatPearls Publishing. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315/#article-19194.s2> (accessed: 12.03.2020).
68. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020; 191: 9–14.
69. Cavalcanti D.D., Shapiro M., Dehkharghani S., Yaghi S., Lillemoe K., Nossek E., Torres J., Jain R., Riina H., Radmanesh A., Nelson P.K. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41 (8): 1370–1376.
70. Hess D.C., Eldahshan W., Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl. Stroke Res.* 2020; 11: 322–325.
71. Hughes C., Nichols T., Pike M., Subbe C., Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020; 7 (5).
72. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395: 1033–1034.
73. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020; 135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339221> (accessed: 12.03.2020).
74. Bolaji P. Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease. *BMJ Case Rep.* 2020; 13 (8): e236820.

Received 30 July 2020; accepted 20 August 2020.

Information about the authors

Belova Lyudmila Anatol'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Medical Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Mashin Viktor Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physical Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: vvmashin@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Sitnikova Anastasiya Ivanovna, Post-graduate Student, Department of Neurology, Neurosurgery, Physiotherapy and Physical Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: epishevanastia@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4392-4225>.

Belov Dmitriy Vyacheslavovich, 4th-year Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: dbelov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

For citation

Belova L.A., Mashin V.V., Sitnikova A.I., Belov D.V. Sovremennyye predstavleniya o faktorakh riska tserebral'nykh venoznykh trombozov [Modern outlooks on risk factors of cerebral venous thrombosis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 3: 8–20. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-8-20 (in Russian).

УДК 616.9:578.834.1

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-21-27

COVID-19 PNEUMONIA: THE POINT OF VIEW OF VASCULAR SPECIALIST

Luca Costanzo¹, Simona Antonina Grasso², Francesco Paolo Palumbo³,
Giorgio Ardita¹, Luigi Di Pino⁴, Pier Luigi Antignani⁵, Leonardo Aluigi⁶,
Enrico Arosio⁷, Giacomo Failla¹

¹ Angiology Unit, San Marco Hospital, Department of cardiovascular disease, AOU Policlinico "G. Rodolico-San Marco", University of Catania, Catania, Italy;

² Department of Anesthesia and Intensive Care, San Marco Hospital, AOU Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Catania, Italy;

³ Surgery Unit, Villa Fiorita Clinic, Prato, Italy;

⁴ Cardiology and Angiology, Department of cardiovascular disease, C.A.S.T., A.O.U. "Policlinico-Vittorio Emanuele", University of Catania, Catania, Italy;

⁵ Vascular center, Nuova Villa Claudia – Rome, Italy;

⁶ Angiology, Care Unit Villalba, Bologna, Italy;

⁷ University of Verona, Verona, Italy

The development of coagulopathy is emerging as one of the most significant poor prognostic features in COVID-19 pneumopathy. Thromboembolic manifestations such as pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation (DIC) have been reported and resulted in poor prognosis for the patient.

Starting from the evidence in the literature, the purpose of this paper is to analyze potential mechanism involved in coagulation impairment following COVID-19 infection and identify possible vascular therapeutic strategies.

D-dimer, a protein product of fibrin degradation, has been found elevated in the most severe cases and correlated to mortality. Potentially involved factors in the impairment of coagulation caused by viral infection include the dysregulated inflammatory response, platelet and endothelial dysfunction with impaired fibrinolysis. Heparin is an anticoagulant molecule that also showed anti-inflammatory properties and a potential antiviral effect. A favorable outcome was highlighted with the use of LMWH in severe patients with COVID-19 who meet the SIC criteria (sepsis-induced coagulopathy) or with markedly high D-dimer. The use of low molecular weight heparin could prevent thromboembolic complications in COVID-19 pneumopathy. However, the correct timing of prophylaxis according to the stage of COVID-19 disease and the appropriate therapeutic dosage to use in severe cases need further researches.

Keywords: COVID-19, pneumonia, thrombosis, coagulopathy, D-dimer, low molecular weight heparin.

Introduction. Recent studies have shown that coagulopathy can occur during COVID-19 disease. Thromboembolic manifestations such as pulmonary embolism [1] and disseminated intravascular coagulation (DIC) [2] have been reported and resulted in poor prognosis for the patient.

Starting from the evidence in the literature, the purpose of this paper is to analyze potential mechanism involved in coagulation impairment following COVID-19 infection and identify possible vascular therapeutic strategies.

The interactions between inflammation and coagulation

A correlation between inflammation and coagulation has been widely demonstrated: inflame-

mation can lead to an altered coagulation, with a consequent imbalance between the pro- and anti-coagulant state [3]. Several inflammatory cytokines such as IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) promote a procoagulant state through the expression of the tissue factor with a mechanism that includes the activation of endothelial cells, platelets and leukocytes [4]. Furthermore, an increased release of histones and nucleosomes (DNA + histones), elements toxic to the endothelium, has been shown in sepsis and other inflammatory conditions. In contrast, activated protein C inactivates histones protecting the endothelium [5]. In response to the infection, extracellular DNA fibers extruded by neutrophils

(Neutrophil Extracellular Traps, NETs) are produced to allow neutrophils to trap and destroy invading microorganisms. NETs stimulate the formation and deposition of fibrin in order to trap microorganisms and control infection [6]. NETs also cause platelet adhesion and the link with deep vein thrombosis occurrence has been shown in some experimental models [7].

D-dimer is an epitope resulting from the plasmin degradation of cross-linked fibrin. D-dimer elevates in several conditions such as thrombosis, DIC and inflammation [8]. Notably, D-Dimer can promote the inflammatory cascade by activating neutrophils and monocytes, inducing the secretion of some inflammatory cytokines such as IL-6 [9].

Coagulation and viral infection

In several viral infections, a reduced platelet function as well as reduced platelets production or destruction has been documented phenomenon. Thrombocytopenia often occurs in both hemorrhagic and non-hemorrhagic viral infections. In most cases, thrombocytopenia is caused by autoimmune antibodies against platelets. Other mechanisms include increased platelet adhesion and activation resulting in platelet consumption and bone marrow infection that directly affects megakaryocytes and thus platelet production [3]. In SARS-CoV infection, thrombocytopenia caused by autoantibodies, presence of high levels of von Willebrand factor in the blood [10] and activation of the coagulation cascade with final generation of fibrin have been described [11]. Fibrin clots in the alveoli are an important feature of SARS-CoV infection in humans and mice. The goal of this coagulation response is probably to protect the host by sealing the alveoli, preventing edema and alveolar hemorrhages, but limiting the exchange of oxygen [12].

Markers of impaired coagulation in viral infection

A procoagulative state can be evidenced through an increase in the levels of coagulation proteins. Increased levels of fibrinogen, D-dimer, thrombin-antithrombin complexes and / or plasmin-alpha-2-antiplasmin complexes and thrombomodulin have been found in respiratory tract infections, influenza and SARS-CoV infection. Furthermore, an increase in the levels of the plasminogen-1 activator inhibitor, suggestive of impaired fibrinolysis, was also reported [3]. Recently, Tang and

collaborators reported in 15 (71.4 %) deaths for COVID-19 alterations in laboratory parameters that fulfil the diagnostic criteria of the International Society on Thrombosis and Haemostasis for DIC [2]. In particular, in the final stage of disease, the authors found high levels of D-dimer and products of the degradation of fibrinogen.

Viral infection and coagulopathy

Either bleeding or thrombosis phenomena have been described as complication in several viral infections. An exaggerated response to the infection may even lead to intravascular coagulation disseminated with the formation of microvascular thrombi in various organs [13]. Respiratory tract infections increase the risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. In the H1N1 flu epidemic (swine flu), both thrombotic and hemorrhagic complications such as deep vein thrombosis, pulmonary embolism and pulmonary hemorrhage with hemoptysis, hematemesis, petechial rash, and a case of diffuse petechial cerebral hemorrhage have been reported [3]. The occurrence of disseminated intravascular coagulation, pulmonary hemorrhage and thrombocytopenia has been reported in avian influenza (H5N1) in several patients [14]. In the SARS infection induced by a coronavirus, the clinical picture related to coagulation consisted of vascular endothelial damage in small and medium-sized pulmonary vessels, disseminated intravascular coagulation, deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism [11].

Recently, Tang and collaborator reported a consumption coagulopathy in advanced stage of Covid-19 pneumopathy. Development of DIC results when monocytes and endothelial cells are activated to the point of cytokine release following injury, with expression of tissue factor and secretion of von Willebrand factor. Final result is circulation of free thrombin that can activate platelets and stimulate fibrinolysis [2].

Rationale for the use of heparins in Covid-19 infection

Heparins are anticoagulant drugs currently used for the prophylaxis and therapy of venous thromboembolism and are classified according to their molecular weight [15]. Heparin indirectly exerts its anticoagulant properties by binding reversibly antithrombin III (AT) amplifying its subsequent inhibitory effect on activated factor X and

thrombin (factor Xa) [16, 17]. Only UFH containing at least 18 saccharide sequences can influence the action of AT on thrombin; however, UFH fragments of any length containing a unique pentasaccharide sequence can inhibit the action of factor Xa. This feature has been exploited by pharmacological research for realization of low molecular weight heparins (LMWH) [18].

Fondaparinux, a synthetic analogue of the pentasaccharide sequence, has longer half-life than LMWH and does not interact with platelets [19]. Fondaparinux binds reversibly to AT to produce an irreversible conformational change that enhances its reactivity with factor Xa. This results in inhibition and depletion of factor Xa which in turn inhibits thrombin generation in the coagulating signal transduction pathway. Notably, this molecule is characterized by therapeutic coverage in the 24-h and non-interference with platelets. Currently, is indicated for the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism [20].

Heparin also exhibits anti-inflammatory properties [21]. Although still to be fully clarified, some of the proposed mechanisms include binding with inflammatory cytokines, inhibition of neutrophil chemotaxis and leukocyte migration, neutralization of complement factor C5a and sequestration of acute phase proteins such as P-selectin and L-selectin and induction to cell apoptosis through TNF- α and NF- κ B pathways [22, 23]. The ubiquitous endothelial cell is often affected by pathogenic invasion with consequent dysfunction. In addition, histones released from damaged cells may also be responsible for endothelial injury [5]. Heparin can antagonize histones and thus "protect" the endothelium [24, 25]. Another mechanism is through its effects on histone methylation and on the MAPK and NF- κ B signal pathways [26]. Therefore, heparin can protect from microcirculatory dysfunction and possibly decrease organ damage.

Another interesting concept is the potential antiviral role of heparin, which has been studied in experimental models. The polyanionic nature of heparin allows it to bind to different proteins and therefore act as an effective inhibitor of viral adhesion [27]. For example, in the case of herpes simplex virus infections, heparin competes with the host cell surface glycoprotein virus to limit infection and in Zika virus infection prevents cell vi-

rus-induced cell death human neural progenitors [27, 28]. Furthermore, the use of heparin at a concentration of 100 mcg/mL halved the infection in experimental cells contaminated with sputum from a patient with SARS-CoV pneumonia [29].

In a recent work, surface plasmon resonance and circular dichroism have been used and it has been shown that the binding domain of the Spike S1 SARS-CoV-2 protein receptor interacts with the heparin [30].

Finally, in the recent report by Tang and collaborators, a favorable outcome was highlighted with the use of LMWH in severe patients with COVID-19 who meet the SIC criteria (sepsis-induced coagulopathy) or with markedly high D-dimer [31, 32]. Of 99 patients treated with heparin for at least 7 days, in almost all patients (n=94) a dosage of 40/60 mg die of enoxaparin subcutaneously was used while in 5 patients unfractionated heparin was administered (10000–15000 U/day).

Considerations and possible therapeutic implications

The growing evidence puts the emphasis on an involvement of the coagulation system due to inflammation in COVID-19 pneumopathy. Although the data are still numerically insufficient to establish what the appropriate therapeutic regimen may be, the addition of heparin can have a favorable impact in COVID-19 infection disease progression. The reported data show that in most cases the infection has an asymptomatic course. The use of heparin is probably unnecessary in this population. However, in case of the onset and persistence of respiratory symptoms, even in patients in isolation at home, it is considered useful to start a prophylaxis with low molecular weight heparin (LMWH) or with Fondaparinux if renal function is preserved (creatinine clearance >50 ml/min). Should the patient develop a progressive worsening of respiratory symptoms in association with the increase in coagulation markers, therapy with LMWH should be carried out at therapeutic / sub-therapeutic doses taking into account clinical characteristics and hemorrhagic risk of patient. In advanced states, as powerful intravascular generation of thrombin occurs, unfractionated heparin could have a role. Furthermore, in these patients, careful monitoring of the coagulation parameters is necessary due to the possible evolution in DIC in the end stage of the disease [2].

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Authors' contributions: all authors contributed to the conception and design of manuscript. LC wrote the manuscript, SAG, FPP, GA, LDP, PLA, LA, EA, GF contributed by reading and improving the manuscript.

References

1. Chen, Jianpu and Wang, Xiang and Zhang, Shutong and Liu, Bin and Wu, Xiaoqing and Wang, Yanfang and Wang, Xiaoqi and Yang, Ming and Sun, Jianqing and Xie, Yuanliang. *Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients (3/1/2020)*. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3548771> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3548771>.
2. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 844–847.
3. Goeijenbier M., van Wissen M., van de Weg C., Jong E., Gerdes V.E., Meijers J.C., Brandjes D.P., van Gorp E.C. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J. Med. Virol.* 2012; 84: 1680–1696.
4. Branchford B.R., Carpenter S.L. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 142.
5. Xu J., Lupu F., Esmon C.T. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie.* 2010; 30: 5–9.
6. Esmon C.T., Xu J., Lupu F. Innate immunity and coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 182–188.
7. Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 1777–1783.
8. Li J., Hara H., Wang Y., Esmon C., Cooper D.K.C., Iwase H. Evidence for the important role of inflammation in xenotransplantation. *J. Inflamm. (Lond.)*. 2019; 16: 10.
9. Shorr A.F., Thomas S.J., Alkins S.A. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest.* 2002; 121: 1262–1268.
10. Wu Y.P., Wei R., Liu Z.H., Chen B., Lisman T., Ren D.L., Han J.J., Xia Z.L., Zhang F.S., Xu W.B., Preissner K.T., de Groot P.G. Analysis of thrombotic factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. *Thromb. Haemost.* 2006; 96: 100–101.
11. Hwang D.M., Chamberlain D.W., Poutanen S.M., Low D.E., Asa S.L., Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod. Pathol.* 2005; 18: 1–10.
12. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J. Pathol.* 2015; 235: 185–195.
13. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 2191–2195.
14. Wiwanitkit V. Hemostatic disorders in bird flu infection. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2008; 19: 5–6.
15. Alquwaizani M., Buckley L., Adams C., Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr. Emerg. Hosp. Med. Rep.* 2013; 1, 83–97.
16. Brinkhous K., Smith H., Warner E., Seegers W. The Inhibition of Blood Clotting: An Unidentified Substance Which Acts in Conjunction with Heparin to Prevent the Conversion of Prothrombin into Thrombin. *Am. J. Physiol.* 1939; 125: 683–687.
17. Lindahl U., Bäckström G., Höök M., Thunberg L., Fransson L.A., Linker A. Structure of the Antithrombin-Binding Site in Heparin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979; 76: 3198–3202.
18. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G., Anand S.S., Halperin J.L., Raschke R., Granger C., Ohman E.M., Dalen J.E. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001; 119: 64S–94S.
19. Zhang Y., Zhang M., Tan L., Pan N., Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 163: 41–53.
20. Johnston A., Hsieh S.C., Carrier M., Kelly S.E., Bai Z., Skidmore B. A systematic review of clinical practice guidelines on the use of low molecular weight heparin and fondaparinux for the treatment and prevention of venous thromboembolism: implications for research and policy decision-making. *PLoS One.* 2018; 13: e0207410.
21. Mousavi S., Moradi M., Khorshidahmad T., Motamedi M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2015; 2015: 507151.

22. Oduah E.I., Linhardt R.J., Sharfstein S.T. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals*. 2016; 9.
23. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 [Epub ahead of print].
24. Iba T., Hashiguchi N., Nagaoka I., Tabe Y., Kadota K., Sato K. Heparins attenuated histone-mediated cytotoxicity in vitro and improved the survival in a rat model of histone-induced organ dysfunction. *Intensive Care Med. Exp.* 2015; 3: 36.
25. Zhu C., Liang Y., Li X., Chen N., Ma X. Unfractionated heparin attenuates histone-mediated cytotoxicity in vitro and prevents intestinal microcirculatory dysfunction in histone-infused rats. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2019; 87: 614–622.
26. Ma J., Bai J. Protective effects of heparin on endothelial cells in sepsis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8: 5547–5552.
27. Shukla D., Spear P.G. Herpesviruses and heparan sulfate: an intimate relationship in aid of viral entry. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 503–510.
28. Ghezzi S., Cooper L., Rubio A., Pagani I., Capobianchi M.R., Ippolito G. Heparin prevents Zika virus induced-cytopathic effects in human neural progenitor cells. *Antiviral Res.* 2017; 140: 13–17.
29. Vicenzi E., Canducci F., Pinna D., Mancini N., Carletti S., Lazzarin A. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 413–418.
30. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur. Heart J.* 2020; Mar 30 [Epub ahead of print].
31. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020 [Epub ahead of print].
32. Xie Y., Wang X., Yang P., Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020; 2.

Received 25 June 2020; accepted 03 August 2020.

Information about the authors

Luca Costanzo, MD, San Marco Hospital, Department of cardiovascular disease, A.O.U. “Policlinico-Vittorio Emanuele”, University of Catania, Catania, Italy. Via Antonello da Messina 75 – 95021 Acicastello, Catania – Italy; e-mail: lucacost84@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3595-3461>.

Simona Antonina Grasso, MD, Department of Anesthesia and Intensive Care, San Marco Hospital, AOU Policlinico “G. Rodolico-San Marco”, Catania, Italy. Via Rosso di San Secondo 17 – 95128 Catania – Italy; e-mail: simonettagrasso@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8930-9714>.

Francesco Paolo Palumbo, MD, Surgery Unit, Villa Fiorita Clinic, Prato, Italy. Viale Del Ciclope 14 – 90149 Palermo – Italy; e-mail: drpalumbo.studio@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-6579>.

Giorgio Ardita, MD, San Marco Hospital, Department of cardiovascular disease, A.O.U. “Policlinico-Vittorio Emanuele”, University of Catania, Catania, Italy. Via Pavia 7 – 95123 Catania – Italy; e-mail: giorgio.ardita@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2535-3967>.

Luigi Di Pino, PhD, MD, professor, Cardiology and Angiology, Department of cardiovascular disease, C.A.S.T., A.O.U. “Policlinico-Vittorio Emanuele”, University of Catania, Catania, Italy. Via Ungaretti 1/R, 95014 Giarre, Catania – Italy; e-mail: luigidipino@hotmail.it, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4442-7199>.

Pier Luigi Antignani, PhD, MD, professor, Vascular center, Nuova Villa Claudia – Rome, Italy. Via Germanico 211 – 00192 – Rome – Italy; e-mail: antignanipl@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3982-5275>.

Leonardo Aluigi, PhD, MD, professor, Angiology, Care Unit Villalba, Bologna, Italy. Via Giulietta Masina 5 40016 San Giorgio di Piano (BO) – Italy; e-mail: l.aluigi@libero.it, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8507-1585>.

Enrico Arosio, PhD, MD, professor, University of Verona, Verona, Italy. Via Porto San Pancrazio 111 – 37133 – Verona – Italy; e-mail: enrico.arosio@univr.it, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6702-9727>.

Giacomo Failla, MD, San Marco Hospital, Department of cardiovascular disease, A.O.U. “Policlinico-Vittorio Emanuele”, University of Catania, Catania, Italy. Via A Di Sangiuliano 50, Sant’Agata Li Battiati 95030 Catania, Italy; e-mail: jacomienko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1327-3908>.

For citation

Luca Costanzo, Simona Antonina Grasso, Francesco Paolo Palumbo, Giorgio Ardita, Luigi Di Pino, Pier Luigi Antignani, Leonardo Aluigi, Enrico Arosio, Giacomo Failla. COVID-19 Pneumonia: the Point of View of Vascular Specialist. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 21–27. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-21-27.

ПНЕВМОНИЯ ПРИ COVID-19: ВЗГЛЯД СОСУДИСТОГО ХИРУРГА

Лука Костанцо¹, Симона Антонина Грассо², Франческо Паоло Палумбо³,
Джорджио Ардита¹, Луиджи Ди Пино⁴, Пьер Луиджи Антиньяни⁵,
Леонардо Алуиджи⁶, Энрико Арозио⁷, Джакомо Файлла¹

¹ Отделение ангиологии больницы Сан-Марко, отделение сердечно-сосудистых заболеваний, поликлиника Родолико-Сан-Марко, Катанийский университет, г. Катания, Италия;

² Отделение анестезии и интенсивной терапии больницы Сан-Марко, поликлиника Родолико-Сан-Марко, г. Катания, Италия;

³ Операционное отделение клиники Вилла Фиорита, г. Прато, Италия;

⁴ Кардиология и ангиология, отделение сердечно-сосудистых заболеваний, поликлиника Витторио Эмануэле, Катанийский университет, г. Катания, Италия;

⁵ Сосудистый центр, Нуова Вилла Клаудиа, г. Рим, Италия;

⁶ Ангиология, Медицинское отделение Виллалба, г. Болонья, Италия;

⁷ Университет Вероны, г. Верона, Италия

Одним из наиболее неблагоприятных прогностических признаков пневмонии при COVID-19 является развитие коагулопатии. У пациентов с COVID-19 наблюдались признаки тромбозов, например тромбоз легочной артерии и ДВС-синдром, что негативно сказывалось на здоровье пациента.

Целью исследования является анализ потенциального механизма нарушения свертывания крови у пациентов, перенесших COVID-19, и определение возможных терапевтических стратегий.

Было обнаружено, что у пациентов с тяжелой формой заболевания уровень D-димера, белкового продукта распада фибрина, повышен и напрямую взаимосвязан со смертностью. К факторам, влияющим на нарушение коагуляции, вызванной вирусной инфекцией, относятся неуправляемый воспалительный процесс, тромбоцитарная и эндотелиальная дисфункция с нарушением фибринолиза.

Гепарин, являясь прямым антикоагулянтом, также обладает противовоспалительными свойствами и выраженным противовирусным эффектом. Благоприятный исход наблюдался при использовании низкомолекулярного гепарина у тяжелых пациентов с COVID-19 с коагулопатией, вызванной сепсисом, или высоким уровнем D-димера.

Использование низкомолекулярного гепарина может предотвратить тромботические осложнения пневмонии у пациентов с COVID-19. Тем не менее точное время профилактики в зависимости от стадии заболевания COVID-19 и соответствующая терапевтическая дозировка, которая может быть использована в тяжелых случаях, требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, тромбоз, коагулопатия, D-димер, низкомолекулярный гепарин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 25.06.2020; принята 3.08.2020.

Авторский коллектив

Лука Костанцо – доктор медицины, больница Сан-Марко, отделение сердечно-сосудистых заболеваний поликлиники Витторио Эмануэле, Катанийский университет, г. Катания, Италия. Via Antonello da Messina 75 – 95021 Acicastello, Catania – Italy; e-mail: lucacost84@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3595-3461>.

Симона Антонина Грассо – доктор медицины, отделение анестезии и интенсивной терапии больницы Сан-Марко, поликлиника Родолико-Сан-Марко, г. Катания, Италия. Via Rosso di San Secondo 17 – 95128 Catania – Italy. Viale Del Ciclope 14 – 90149 Palermo – Italy; e-mail: simonettagrasso@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8930-9714>.

Франческо Паоло Палумбо – доктор медицины, хирургическое отделение клиники Вилла Фиорита, г. Прато, Италия. Viale Del Ciclope 14 – 90149 Palermo – Italy; e-mail: drpalumbo.studio@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-6579>.

Джорджио Ардита – доктор медицины, больница Сан-Марко, отделение сердечно-сосудистых заболеваний поликлиники Витторио Эмануэле, Катанийский университет, г. Катания, Италия. Via Pavia 7 – 95123 Catania – Italy; e-mail: giorgio.ardita@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2535-3967>.

Луиджи Ди Пино – доктор медицины, профессор, кардиология и ангиология, отделение сердечно-сосудистых заболеваний поликлиники Витторио Эмануэле, Катанийский университет, г. Катания, Италия. Via Ungaretti 1/R, 95014 Giarre, Catania – Italy; e-mail: luigidipino@hotmail.it, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4442-7199>.

Пьер Луиджи Антиньяни – доктор медицины, профессор, Сосудистый центр, Нуова Вилла Клаудиа, г. Рим, Италия. Via Germanico 211 – 00192 – Rome – Italy; e-mail: antignanipl@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3982-5275>.

Леонардо Алуиджи – доктор медицины, профессор, ангиология, отделение медицинской помощи Виллалба, г. Болонья, Италия. Via Giulietta Masina 5 40016 San Giorgio di Piano (BO) – Italy; e-mail: laluigi@libero.it, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8507-1585>

Энрико Аросио – доктор медицины, профессор, Веронский университет, г. Верона, Италия. Via Porto San Pancrazio 111 – 37133 – Verona – Italy; e-mail: enrico.ariosio@univr.it, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6702-9727>.

Джакомо Фаилла – доктор медицины, больница Сан-Марко, отделение сердечно-сосудистых заболеваний поликлиники Витторио Эмануэле, Катанийский университет, г. Катания, Италия. Via A Di Sangiuliano 50, Sant'Agata Li Battiati 95030 Catania, Italy; e-mail: jacomienko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1327-3908>.

Образец цитирования

Luca Costanzo, Simona Antonina Grasso, Francesco Paolo Palumbo, Giorgio Ardita, Luigi Di Pino, Pier Luigi Antignani, Leonardo Aluigi, Enrico Arosio, Giacomo Failla. COVID-19 Pneumonia: the Point of View of Vascular Specialist. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 21–27. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-21-27.

УДК 616.124.2

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-28-43

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОЦЕНКИ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В КАРДИОЛОГИИ

А.В. Мухаметгареева^{1, 2}, В.В. Кашталап¹, А.Н. Молчанов^{1, 2}, А.С. Воробьев¹,
И.А. Урванцева^{1, 2}, В.В. Ромашкин², Л.В. Коваленко¹

¹ Бу ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры

«Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия;

² Бу Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Они охватывают обширную группу населения и затрагивают все возрастные категории вне зависимости от пола. Сердечная недостаточность (СН), как закономерное осложнение большинства ССЗ, не является болезнью исключительно пожилых людей. Существуют многочисленные и сложные патофизиологические механизмы, которые реализуются вне зависимости от возраста и приводят к СН. Они включают традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (артериальную гипертензию, дислипидемию, избыточную массу тела), низкий уровень жизни населения, а также неоптимальный доступ к системам здравоохранения из-за социально-экономического неравенства. Особое внимание в настоящее время уделяется проблеме ранней диагностики СН. Так, сегодня медицинское сообщество обсуждает возможность использования такой неинвазивной методики, как ультразвуковое исследование (УЗИ), в целях изучения деформации миокарда.

УЗИ в настоящее время – это доступная и высокоинформативная методика для ранней диагностики проявлений СН. Обсуждается вопрос не только клинической, но и прогностической значимости показателей деформации миокарда у больных с ССЗ и СН. В настоящем обзоре освещены основные вопросы оценки деформации миокарда, преимущества, а также ограничения использования этой методики. На основании полученных в открытых источниках литературы данных проведен анализ перспективных направлений применения этой методики в современной кардиологии. Для литературного поиска были использованы ресурсы поисковых систем PubMed, eLibrary, CyberLeninka, MedLine, Google Scholar, Elsevier.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, эхокардиография, деформация миокарда, сердечно-сосудистый риск.*

Введение. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важной проблемой здравоохранения [1–4]. Глобальные и экономические проблемы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловлены тремя основными факторами:

- высокими показателями смертности, отмечающимися в основном в странах с развивающейся экономикой, а также в высококоразвитых странах;
- значительным вкладом в суммарное значение, отражающее общую смертность населения;
- ранней частичной или полной утратой трудоспособности населения вследствие

развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5].

Широкое распространение ССЗ отмечено преимущественно в средне- и высокоразвитых странах [6, 7]. Так, в Соединенных Штатах Америки (США) и странах Европейского союза (ЕС) распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) – одной из основных причин развития ХСН – оценивается в 6,4 % среди людей старше 20 лет (15,4 млн американцев).

По данным российских исследователей, население России также характеризуется высокой смертностью, обусловленной ССЗ (2018 г. – 601,4 на 100 тыс. населения, т.е.

46,6 % от всех случаев смерти в Российской Федерации [1, 8, 9]).

Медико-социальная значимость проблемы ССЗ обусловлена и тем, что за последние годы увеличилось количество лет, проживаемых пациентом в состоянии нетрудоспособности [5]. Помимо этого, ССЗ составляют 3 % от общего числа всех регистрируемых патологических состояний в развитых странах [10]. Улучшение подходов к лечению ССЗ сопровождается увеличением продолжительности жизни и повышением распространенности такого осложнения ССЗ, как ХСН. Этот патологический синдром характеризуется высоким уровнем распространенности, инвалидизации и смертности населения от декомпенсации недостаточности жизненно важных систем. Долгое время ХСН воспринималась врачами как клинический синдром, обусловленный нарушением сократительной (систолической) функции левого желудочка (ФВ ЛЖ), когда мышечный каркас сердца не в состоянии обеспечить должную величину минутного объема крови, необходимую для адекватной перфузии и функционирования органов и систем в покое и/или при физической нагрузке [11]. Однако в последние десятилетия представления кардиологов о приоритетных патогенетических механизмах, ответственных за развитие ХСН, существенно изменились [12, 13]. Еще в 80-х гг. прошлого столетия впервые возникло предположение о нарушении наполнения сердца без уменьшения ударного объема крови (снижения ФВ ЛЖ) [14].

Накопленные к настоящему времени данные опровергают идею о том, что систолическая дисфункция левого желудочка является единственным гемодинамическим предиктором возникновения клинических проявлений ХСН. У большой группы больных ведущим механизмом клинических проявлений ХСН является нарушение сократимости миокарда. Ранее такое патологическое состояние носило название диастолической СН [15]. В настоящее время предложен термин «сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка» (СНсФВ ЛЖ) [16]. Несколько позже эту группу пациентов с ХСН разделили на больных с «промежуточной» ФВ ЛЖ (от 40 до 50 %) и на пациентов с истинно «сохранной» ФВ ЛЖ (более 50 %) [17].

Актуальность изучения СНсФВ ЛЖ обусловлена ее высокой распространенностью и медико-социальной значимостью [18]. При этом оптимальные методы выявления таких пациентов, возможности эффективной оценки риска и медикаментозные технологии улучшения прогноза остаются предметом научных дискуссий ведущих экспертов-кардиологов. Описанным в рекомендациях подходом для выявления пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ >40 % является первичный учет клинических признаков и/или симптомов СН, выявление возможной причины – какого-либо из ССЗ. Далее необходимо подтвердить наличие у пациента биохимических и морфологических проявлений кардиопатии: с помощью регистрации высоких значений натрийуретических пептидов (НУП) в крови и с обязательным выявлением с помощью ультразвука одного из инструментальных проявлений ХСН – дилатации левого предсердия, гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции левого желудочка [17]. При этом оговаривается, что такой подход для практического врача достаточно трудоемкий, а врачу ультразвуковой диагностики с учетом возможностей оборудования бывает достаточно сложно выявить феномен диастолической дисфункции.

Как результат вышесказанного актуализируется необходимость поиска оптимальных диагностических технологий для раннего выявления пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ >40 % на основе использования возможностей ультразвука.

Традиционные ультразвуковые технологии оценки миокарда и его деформации

В соответствии с принципами ультразвуковой диагностики параметров деятельности сердца основной и широко используемый показатель функции левого желудочка – это фракция выброса по Симпсону или Тейхольцу [19]. В то же время при стандартной оценке ФВ ЛЖ по данным двухмерной эхокардиографии значения этого показателя могут значительно варьировать ввиду существования довольно обширных различий в его оценке не только при регистрации, но и при анализе изображений (различное оборудование, разные специалисты).

Кроме того, двухмерная эхокардиография обладает рядом технических ограничений, что

не позволяет снизить вариабельность показателя ФВ ЛЖ. При этом он в большей степени связан с изменением полости левого желудочка и не всегда позволяет оценить сократимость миокарда. В связи с этим в современной кардиологии все больше внимания уделяется возможностям, которые предоставляет ультразвуковая оценка деформации миокарда. Этот метод позволяет получить целостное представление о механике сокращения миокарда и расслабления различных зон сердечной мышцы, а не только о механике левого желудочка [18, 20].

Для понимания методики оценки деформации миокарда необходимо рассмотреть основные механизмы сокращения сердца. Мышечные волокна миокарда различной длины и толщины собраны в пучки, расположенные в трех направлениях. При макроскопическом исследовании миокарда получены данные о наличии 3 различных слоев: поверхностного, среднего и внутреннего [14, 18].

Поверхностный слой мышечных волокон характеризуется наклонным направлением от основания к вершине при сопоставлении с вертикальной осью. Грудно-реберная поверхность сердца имеет мышечные волокна, ориентированные справа налево, а диафрагмальная – слева направо, в результате чего миокард желудочков имеет покрытие в виде равномерных спиралей. При достижении пучками мышечных волокон вершины сердца происходит «погружение» последних в завиток и дальнейший ход в глубину субэндокардиальной зоны. Средний слой мышечных волокон характеризуется преимущественно поперечным направлением. Глубокий слой миокарда левого желудочка имеет противоположный ход по отношению к поверхностному слою. Мышечные волокна расположены от вершины к основанию, в результате чего формируется папиллярно-трабекулярный аппарат и субэндокардиальная зона левого желудочка [14, 21] (рис. 1).

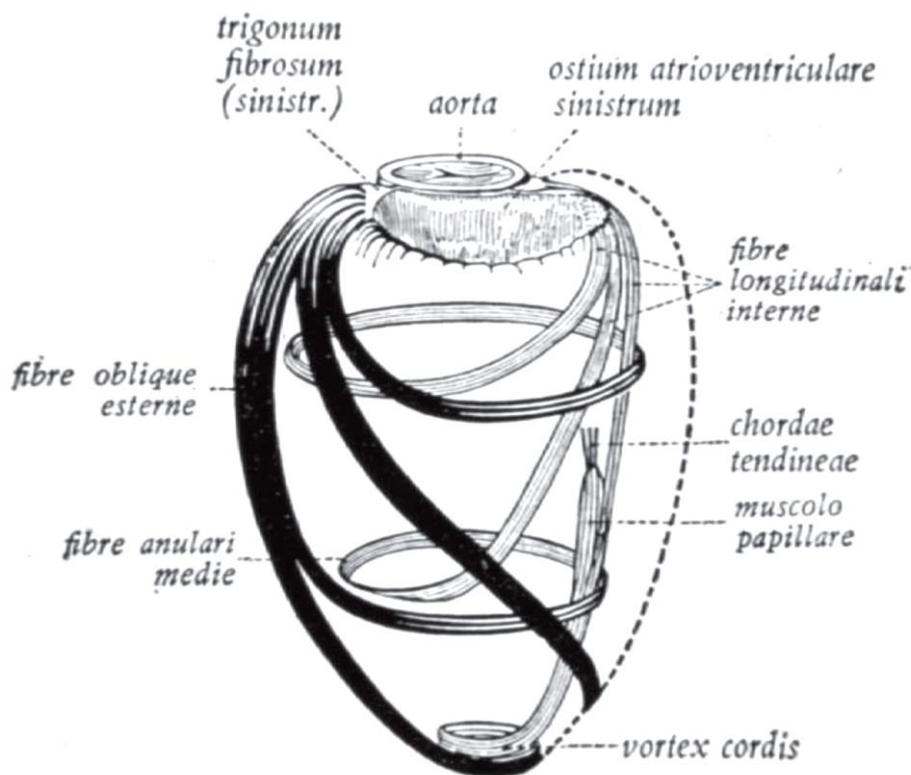


Рис. 1. Локализация мышечных волокон левого желудочка [14]

Fig. 1. Localization of left ventricle muscle fibers [14]

На основании особенностей расположения миокардиальных волокон левого желудочка выявлены основные механизмы его сокращения. В частности, в норме сокращение ЛЖ характеризуется движением мышечных волокон в трех основных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном [18, 22].

Для характеристики происходящих при этом механических изменений миокарда используются термины:

- перемещение (d) – показатель определенной фазы сердечного цикла, отражающий расстояние смещения исследуемой структуры (мм);
- скорость перемещения (v) – показатель, отражающий быстроту смещения объекта в определенном направлении (мм/с);
- стрейн (strain) (ε) – показатель, характеризующий деформацию или относительное изменение длины сегмента миокарда (%).

Для определения стрейна используется следующая формула:

$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0,$$

где L отражает длину объекта после деформации, а L_0 – исходную длину объекта [14].

При удлинении объекта деформация стрейн имеет положительную величину, а при укорочении – отрицательную. При происходящем в систолу укорочении саркомеров мышечных клеток возникает деформация миокардиальных волокон, заключающаяся в продольном и циркулярном укорочении и поперечном утолщении. Оценка продольного стрейна производится верхушечным доступом, циркулярного стрейна – по короткой оси левого желудочка, радиальной деформации – из обеих позиций при проведении эхокардиографии [14, 18, 20].

В клинической практике оценка систолического стрейна может включать локальную оценку каждого из 17 сегментов левого желудочка, среднюю оценку каждого из трех верхушечных сечений, а также глобальную (суммарную) оценку с учетом всех изученных сегментов. Необходимо также отметить показатель скорости стрейна (strainrate, SR), отражающий скорость деформации (измеряемый в s^{-1}) [14].

Весьма важной для анализа деформации ЛЖ является оценка его вращения. В физио-

логических условиях в систолу происходит поворот верхушки против часовой стрелки, а базального отдела, наоборот, по часовой стрелке по отношению к верхушке сердца. Данный механизм связан в первую очередь с расположением миокардиальных волокон в наружном и внутреннем мышечных слоях ЛЖ. Из-за вышеописанного разнонаправленного движения мышечных волокон происходит скручивание ЛЖ. В диастолу, наоборот, отмечается раскручивание ЛЖ [20, 21].

Исследователями подчеркивается, что данный механизм обеспечивает повышение эффективности сердечного выброса и последующее «присасывание» крови к левому желудочку («эффект выжимания полотенца»).

Таким образом, практикующему врачу необходимо уделить особое внимание следующим показателям:

- ротация (угловое смещение) – оценивается отдельно для базальных отделов и верхушки в позициях по короткой оси (град);
- скручивание (твист) ЛЖ – представляет собой разницу показателей базальной и верхушечной ротации с учетом знака (град);
- торсия (индекс скручивания) – отражает отношения скручивания к длине ЛЖ от основания до верхушки (град/см) [14].

В клинической практике оценка показателей деформации миокарда позволяет выявить определенные особенности, присущие той или иной патологии. При гипертрофии миокарда отмечаются увеличение мышечной массы сердца и нарушение интрамиокардиального кровотока, составляющие основу деформационных отклонений. Наиболее часто данные изменения выявляются у пациентов с артериальной гипертензией и начальными проявлениями гипертрофии миокарда [23]. По данным некоторых исследователей, у пациентов с артериальной гипертонией выявляется снижение продольного стрейна, зависящее от степени гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. Снижение продольного стрейна и стрейн-рейта может свидетельствовать о наличии патологических процессов (скрытой коронарной недостаточности) в субэндокардиальных слоях миокарда [24]. На фоне пато-

логически увеличенного ЛЖ отмечаются изменения процессов ротации в виде нарастания вращения основания сердца в систолу, в результате чего возрастает скручивание ЛЖ. При этом на фоне воздействия компенсаторных механизмов происходит замедление диастолического раскручивания. Начальные этапы данных изменений характеризуются незначительным увеличением ротационных характеристик (твиста, скручивания и раскручивания). В то же время последующие изменения приводят к снижению данных показателей до нормальных или субнормальных величин [25].

Гипертрофическая кардиомиопатия также протекает на фоне прогрессирующего снижения продольного систолического стрейна и замедления диастолического раскручивания. В то же время отмечается смещение переходной зоны направления ротации в сторону верхушки. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии ЛЖ может быть основана на значении продольного стрейна левого предсердия. В норме оно составляет 10,82 %. Величина, превышающая данный показатель, указывает на гипертрофию [26].

Ишемические изменения сердца у больных ИБС на фоне поражения ствола левой коронарной артерии или многососудистого поражения характеризуются снижением глобального продольного систолического стрейна, составляющего в норме около 20 % [25]. Такие изменения на фоне уменьшения показателей радиального стрейна ЛЖ в систолу являются и при мелкоочаговых инфарктах миокарда. При трансмуральном поражении миокарда отмечается снижение продольного и поперечного стрейнов, а также уменьшение показателей циркулярного стрейна [27] на фоне нарушения скручивания и раскручивания ЛЖ. Окружающие зону ишемического поражения ткани могут характеризоваться компенсаторным увеличением показателей деформации миокарда. Следует отметить присутствующую ишемическим повреждениям миокарда неоднородность сократимости, определяемую при помощи постсистолического утолщения миокарда. Данный показатель представляет отрицательную продольную деформацию

участков ЛЖ. В то же время постсистолическое утолщение может отмечаться при аортальном стенозе или при артериальной гипертензии [28].

ХСН характеризуется снижением стрейнов и их скоростей, ассоциированных с функциональным классом ХСН, объемом и массой камер сердца [29]. S.N. Chang et al. привели показатели деформации ЛЖ при ХСН [30]. Так, приводятся данные, согласно которым диастолическая и систолическая ХСН характеризуются следующими значениями показателей: продольный стрейн – -13,65 и -9 %, циркулярный стрейн – -23,47 и -14,52 %, твист – 8,32° и 4,56° соответственно.

Необходимо также отметить изменение показателей деформации у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. J. Wang et al. отметили снижение всех параметров деформации, а также скручивания ЛЖ у таких больных [31]. Кроме того, исследователями установлено, что больные ХСН с сохранной ФВ ЛЖ характеризуются снижением продольной и радиальной деформации и нормальными значениями циркулярной деформации и параметров скручивания. На основании проведенного анализа авторы пришли к выводу, что параметры скручивания и циркулярная деформация являются компенсаторными механизмами поддержания нормальной ФВ ЛЖ.

В работе В.Х. Сохибназаровой проводилась оценка показателей деформации у пациентов с ХСН и сохранной/сниженной ФВ ЛЖ (61,9±5,4 и 33,0±9,8 % соответственно) [32]. По результатам исследования больные ХСН со сниженной ФВ ЛЖ характеризовались статистически значимым снижением показателя глобальной продольной деформации левого желудочка. Кроме того, выявлена корреляция между показателями глобальной продольной деформации и уровнем мозгового НУП, а также значением ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН со сниженной фракцией. Автор подчеркивает, что уменьшение продольной деформации ЛЖ отражает тяжесть исходного повреждения миокарда ЛЖ у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Установлено, что пациенты с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ характеризовались статистически значимым снижением ротационных свойств на уровне всех сегментов ЛЖ при

сравнении их значений с таковыми для пациентов с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ. Больные ХСН с сохранной ФВ ЛЖ имели достоверное снижение показателей раскручивания.

Согласно данным ряда исследований, прослеживается четкая связь размеров, а также механической функции левого предсердия и степени диастолической дисфункции ЛЖ. Механическая дисфункция и дилатация левого предсердия могут отмечаться у пациентов с ХСН, фракция выброса у которых может быть снижена или сохранена [33]. Процесс ремоделирования левого предсердия представлен сочетанием структурных и электрических изменений ткани предсердия, что и приводит к дилатации, а также к снижению функциональной способности. Данный процесс является ответной реакцией на специфические стрессорные факторы, среди которых наиболее значимым является перегрузка давлением или объемом, часто наблюдающаяся у пациентов с ХСН. Кроме того, необходимо отметить значение размеров левого предсердия как предиктора развития ХСН, а также увеличения объема левого предсердия и его дисфункции как важных предикторов клинических исходов пациентов с ХСН [34]. Подчеркивается, что увеличение левого предсердия ассоциируется с клинической тяжестью ХСН, а также является предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ [35].

Наибольший интерес представляет вопрос взаимосвязи показателей деформации левого предсердия и ЛЖ. Согласно данным современной литературы, существует определенная взаимосвязь параметров деформации ЛЖ и левого предсердия, заключающаяся в корреляции показателей резервуарной функции левого предсердия и значений глобальной продольной деформации ЛЖ, особенно у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (умеренная отрицательная корреляция) [47]. Имеются данные, что снижение функции левого предсердия сопровождается увеличением риска госпитализаций больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [36].

Необходимо также отметить взаимосвязь функциональных изменений правого и левого желудочков при сердечной недостаточности.

Согласно современным представлениям при нарушении функции правого желудочка отмечается одновременное нарушение функции ЛЖ, что объясняется непосредственным взаимодействием желудочков через межжелудочковую перегородку, а также активацией нейрогуморальных процессов. Кроме того, на фоне левожелудочковой недостаточности происходит увеличение постнагрузки на правый желудочек, что связано с повышением давления в легочных артериях и венах, а также с уменьшением коронарной перфузии, опосредованно вызывающей нарушение систолической и диастолической функций правого желудочка [37]. В некоторых работах приводятся данные о взаимосвязи показателей деформации правого и левого желудочков.

Так, в работе Н.Г. Потешкиной и соавт. при тканевом доплеровском исследовании у пациентов с нарушением функции правого желудочка обнаружены изменения показателей продольной сегментарной диастолической и систолической функции левого и правого желудочков [38]. В результате проведенного исследования авторы установили, что прогрессирование нарушений диастолической функции ЛЖ у пациентов может приводить к правожелудочковой дисфункции путем повышения нагрузки на левое предсердие и роста давления в малом круге кровообращения. В связи с этим постулируется, что ввиду понятной взаимосвязи дисфункций левого и правого желудочков у пациентов с ХСН при проведении исследования показателей деформации следует выполнять оценку деформации правого желудочка для более точной характеристики функциональной активности пациента, а также его прогноза.

Таким образом, оценка деформации сердца позволяет всесторонне и достаточно точно оценить кинетические изменения миокарда во всех направлениях. В соответствии с данными исследователей подчеркивается, что исследование показателей деформации является высокоинформативным, в связи с чем должно использоваться в клинической практике [18, 20, 39].

В работах J. Vaum et al. подчеркивается высокая диагностическая значимость оценки глобального продольного стрейна в отноше-

нии количественного индекса глобальной функции левого желудочка, являющегося индикатором таких состояний, как ишемия, гипертрофия левого желудочка, дистрофия и инфльтрация миокарда при его воспалении (миокардит) [40, 41]. Кроме того, подчеркивается большое значение методики при оценке действия кардиотоксичных лекарственных средств при химиотерапии, процессов отторжения миокарда после трансплантации сердца и при тяжелых системных заболеваниях соединительной ткани.

Все вышеперечисленные патологические состояния и заболевания проявляются в той или иной степени нарушением насосной функции сердца и постепенным развитием СН. При этом, как было сказано выше, нормальные значения ФВ ЛЖ не исключают наличия у пациента признаков СН [21]. Однако обнаружение проявлений деформации миокарда ЛЖ может уже на ранних, доклинических этапах формирования СН выявить пациентов группы риска.

Имеются данные, что систолическая функция ЛЖ в ряде случаев может ошибочно переоцениваться специалистами ультразвуковой диагностики, что настраивает практикующего врача на прекращение диагностического поиска СН у пациента. Это характерно для пациентов со вторичной митральной регургитацией [42, 43]. Использование оценки показателей деформации обладает у таких пациентов более высокой диагностической ценностью в отношении морфологических проявлений СН [44]. Так, в работе F. Namazi et al. проводилась оценка прогностического значения глобальной продольной деформации левого желудочка в сравнении с ФВ ЛЖ у пациентов со вторичной митральной регургитацией [44]. В исследование было включено 650 пациентов (средний возраст – 66 ± 11 лет, 68 % из них – мужчины) с выраженной вторичной митральной регургитацией. Исследуемая популяция была разделена на основании значений глобальной продольной деформации и ФВ на группы риска. Первичной конечной точкой была смертность от всех причин. В результате исследования было установлено, что среди пациентов со значительным снижением глобальной продольной деформации ЛЖ выявлены

значительно более высокие показатели смертности при 1-, 2- и 5-летнем наблюдении (13, 23 и 44 % соответственно) в сравнении с пациентами с сохраненной систолической функцией ЛЖ (5, 14 и 31 соответственно). При многофакторном анализе значение глобальной продольной деформации ЛЖ $< 7,0$ % ассоциировалось с высокой частотой летального исхода. Авторы пришли к выводу, что у пациентов со вторичной митральной регургитацией с функциональными нарушениями ЛЖ показатели продольной деформации ЛЖ обладают более высокой прогностической ценностью, чем значение ФВ ЛЖ, в связи с чем они могут быть использованы при стратификации риска пациентов.

В работе G.J. Wehner et al. проводилась оценка зависимости значений ФВ ЛЖ на 403 977 эхокардиограммах у 203 135 пациентов и уровня общей смертности этих больных в течение 1998–2018 гг. [45]. В исследование вошли результаты эхокардиограмм, проведенных по поводу различных заболеваний (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, мерцательная аритмия или трепетание, врожденные пороки сердца или магистральных сосудов, хроническая болезнь почек и сердечная недостаточность). Во время наблюдения умерло 46 258 (23 %) пациентов. При этом наибольший уровень смертности отмечен у пациентов с показателями ФВ ЛЖ, находившимися в диапазоне от 60 до 65 %, независимо от возраста, пола или других сопутствующих заболеваний, таких как СН. Таким образом, значение ФВ ЛЖ далеко не всегда коррелирует с риском летального исхода.

По общепринятому мнению, ультразвуковой аппарат для оценки структуры и механики миокарда в клинической практике должен соответствовать ряду требований, среди которых высокая чувствительность в отношении дифференцировки поврежденных и сохраненных тканей миокарда, а также высокое пространственное разрешение, достаточное для проведения полноценного функционального и анатомического анализа состояния ткани миокарда в пределах сегмента стенки желудочка [46, 47]. С учетом имеющихся ограничений ультразвукового метода для оценки «тонких» параметров ткани сердца все чаще применя-

ются методики магнитно-резонансной томографии (МРТ) и биопсии миокарда.

В работе S. Romano et al. проводился анализ прогностического значения глобальной продольной деформации, оцененной при помощи МРТ у 1274 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) [48]. У пациентов с глобальной продольной деформацией, превышающей или равной медиане (-20%), отмечалось значительное снижение выживаемости в течение периода отдаленного наблюдения. При этом 1% ухудшения глобальной продольной деформации ассоциировался с повышением риска смерти на 22,8%. Тем не менее эхокардиографическая оценка деформации миокарда является общепринятой из-за более высокой доступности этого диагностического метода у пациентов с ССЗ по сравнению с МРТ.

Существенным недостатком для рутинного определения показателей деформации миокарда является необходимость использования современного ультразвукового оборудования и программного обеспечения для сохранения и последующей обработки полученных изображений. Так, в обзоре M. Amzulescu et al. на основании оценки и сопоставления различных методик определения деформации миокарда было установлено, что показатели могут значительно варьировать у пациентов одинаковых клинических групп в зависимости от методов оценки, условий проведения исследования и версии программного обеспечения [49]. Автор в качестве решения проблемы предложил создание в регионах неко-

его эталонного высококвалифицированного диагностического центра для верификации результатов оценки деформации миокарда при выявлении различных данных у одного и того же пациента.

Заключение. Таким образом, сердечно-сосудистая патология была и остается одной из наиболее значимых проблем современной медицины. На фоне постоянного прогресса происходит внедрение инновационных методик оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Фракция выброса левого желудочка является хорошо воспроизводимым, традиционным и наиболее распространенным ультразвуковым параметром, используемым практикующими врачами для оценки функции сердца и верификации сердечной недостаточности. При этом он имеет ряд существенных ограничений, связанных с его объемным характером, субъективной зависимостью при воспроизводимости и неспособностью отразить особенности региональной сократимости левого желудочка. Ориентируясь только на этот показатель, практикующие врачи могут ошибочно отвергнуть наличие сердечной недостаточности у пациента и неправильно оценить его риск. Углубленная оценка механики левого желудочка посредством неинвазивной оценки деформации миокарда имеет более высокую эффективность в отношении выявления ранних проявлений нарушения механики миокарда и субклинических признаков сердечной недостаточности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бантьева М.Н., Прилипко Н.С. Возрастные аспекты заболеваемости взрослого населения по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; 4: 37–41.
2. Карпов Ю.А. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: клинические рекомендации. М.; 2013. 69.
3. Самородская И.В. Острые формы ишемической болезни сердца: необходимость решения проблемы сопоставимости данных о распространенности и летальности. Болезни сердца и сосудов. 2010; 1: 25–28.
4. Дубинин К.Н., Хлопина И.А., Плакуев А.Н., Суханова Н.С. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов-медиков. Международный научно-исследовательский журнал. 2015; 8 (39): 94–101.
5. Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. Вестник РАМН. 2015; 70: 286–299.

6. Дюжева Е.В., Романов К.А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизация лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы России. Молодой ученый. 2015; 15: 276–280.
7. Roger V.L., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J., Brown T., Carnethon R., Shifan D., Simone G., Ford E., Fox C., Fullerton H., Gillespie C., Greenlund K., Hailpern S., Heit J., Ho P., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lackland D., Lichtmann J., Lisabeth L., Makuc D., Marcus G., Marelli A., Matchar D., McDermott M., Meigs J., Moy C., Mozaffarian D., Mussolino M., Nichol G., Paynter N., Rosamond W., Sorlie P., Stafford R., Turan T., Turner M., Wong N., Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 18–209.
8. Апрощенко Е.С., Апрощенко И.Е. Коронарная болезнь сердца у женщин: клинико-эпидемиологические особенности. *Проблемы женского здоровья*. 2012; 7 (4): 62–69.
9. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018; 5: 12–18.
10. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2163–2196.
11. Мареев В.Ю., Фомин И.Б., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 6: 8–158.
12. Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 2: 7–11.
13. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. *Терапевтический архив*. 2017; 9: 4–9.
14. Целуйко В.И., Киношенко К.Ю., Мищук Н.Е. Оценка деформации миокарда левого желудочка в клинической практике. *Фармакотерапия*. 2014; 9: 52–58.
15. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН – 2009 (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2010; 11: 13–62.
16. Макмюррей Д., Адамопулус С., Анкер С. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности – 2012. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4: 1–68.
17. Ponikowski P., Voors A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., Gonzalez-Juanatey J., Harjola V., Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J., Pieske B., Riley J., Rosano G., Ruschitzka F., Rutter F., Meier P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016; 37 (27): 2129–2200.
18. Черняева Е.И. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия фибрилляции предсердий или сохранения синусового ритма. *Universum: медицина и фармакология*. 2019; 5 (60): 4–13.
19. Флаксампф Ф.А. Практическая эхокардиография. Руководство по эхокардиографической диагностике. М.; 2013. 872.
20. Серезина Е.К., Обрезан А.Г. Новые визуализирующие методики в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019; 3: 52–56.
21. Рябиков А.Н., Гусева В.П., Воронина Е.В., Палехина Ю.Ю., Шахматов С.Г., Веревкин Е.Г., Холмс М.В., Бобак М., Малютин С.К. Продольная деформация миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции: связь с артериальной гипертензией в зависимости от контроля артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2020; 25: 653–664.
22. Luscher T.F. Ejection fraction to classify heart failure: are we using the right thing? *Eur. Heart J*. 2020; 41: 219–222.
23. Обрезан А.Г., Баранов Д.З. Деформация миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019; 59: 88–96.
24. Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 2: 115–120.

25. *Алехин М.Н.* Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.; 2012. 88.
26. *Ancona R., Pinto S., Caso P., D'Andrea A., Di Salvo G., Arenga F., Coppola M., Sellitto V., Macrino M., Calabro R.* Left Atrium by Echocardiography in Clinical Practice: From Conventional Methods to New Echocardiographic Techniques. *The Scientific World Journal.* 2014; 42: 1–15.
27. *Олейников В.Э., Галимская В.А., Донченко И.А., Романовская Е.М.* Оценка деформационных характеристик миокарда технологией двухмерного стрейна у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2014; 54: 11–16.
28. *Туаева З.Р., Кириченко Т.И.* Клиническое значение показателей деформации миокарда у пациентов ИБС (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2014; 1: 164.
29. *Zhang K.W., French B., Khan A., Plappert T., Fang J., Sweitzer N., Borlaug B., Chirinos J., Sutton M., Cappola T., Ky B.* Strain Improves Risk Prediction Beyond Ejection Fraction in Chronic Systolic Heart Failure. *Journal of the American Heart Association.* 2014; 3: 1–10.
30. *Chang S., Lai Y., Yen C., Tsai C., Lin J., Bulwer B., Hung T., Hou C., Kuo J., Hung C., Hwang J., Yeh H.* Cardiac Mechanics and Ventricular Twist by Three-Dimensional Strain Analysis in Relation to B-Type Natriuretic Peptide as a Clinical Prognosticator for Heart Failure Patients. *PLoS ONE.* 2014; 12: 260.
31. *Wang J., Khoury D.S., Yue Y., Torre-Amione G., Nagueh S.* Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1283–1289.
32. *Сохибназарова В.Х.* Особенности деформации и ротационных свойств миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2019. 23.
33. *Seward J.B., Hebl V.B.* Left atrial anatomy and physiology of Echo/Doppler assessment. *Curr. Opin. Cardiol.* 2014; 29: 403–407.
34. *Prabhu S., McLellan A., Walters T., Sharma M., Voskoboinik A., Kistler P.* Atrial structure and function and its implications for current and emerging treatments for atrial fibrillation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015; 58: 152–167.
35. *Quinones M., Greenberg B., Kopelen H., Koilpillai C., Limacher M., Shindler D., Shelton B., Weiner D.* Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1237–1244.
36. *Stampehl M., Mann D., Nguyen J., Cota F., Colmenares C., Dokainish H.* Speckle Stain Echocardiography Predicts Outcome in Patients with Heart Failure with both Depressed and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography.* 2014; 32: 72–78.
37. *Исламова М.Р., Лазарев П.В., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д.* Значение дисфункции правого желудочка, правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности: роль эхокардиографии. *Кардиология.* 2018; 58: 82–90.
38. *Потешкина Н.Г., Демкина А.Е., Крылова Н.С., Ковалевская Е.А., Хашиева Ф.М.* Вклад дисфункции правого желудочка в картину хронической сердечной недостаточности у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 8 (136): 53–57.
39. *Павлюкова Е.Н., Кузель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А., Филиппова С.А.* Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11: 68–78.
40. *Brown J., Jenkins C., Marwick T.H.* Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am. Heart J.* 2009; 157: 101–105.
41. *Baum J., Beeres F., Van Hall S., Boering Y., Kehmeier E., Zeus T., Meyer C., Rassaf T., Kelm M., Bazler J.* Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the evaluation of segmental myocardial deformation. *J. Biomed. Graph. Comput.* 2014; 4: 23–32.
42. *Citro R., Baldi C., Lancellotti P., Silverio A., Provenza G., Bellino M., Di Muro M., Mastrogiovanni G., De Rosa R., Galasso G., Bossone E., Giudice P., Piscione F.* Global longitudinal strain predicts outcome after MitraClip implantation for secondary mitral regurgitation. *J. Cardiovasc. Med.* 2017; 18: 669–678.
43. *Hiemstra Y., Tomsic A., van Wijngaarden S., Palmen M., Klautz R., Bax J., Delgado V., Marsan N.* Prognostic Value of Global Longitudinal Strain and Etiology After Surgery for Primary Mitral Regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13: 577–585.

44. Namazi F., van der Bijl P., Hirasawa K., Kamperidis V., van Wijngaarden S., Mertens B., Leon M., Hahn R., Stone G., Narula J., Marsan N., Delgado V., Bax J. Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75: 750–758.
45. Wehner G.J., Jing L., Haggerty C.M., Suever J., Leader J., Hartzel D., Kirchner H., Manus J., James N., Ayar Z., Gladding P., Good C., Cleland J., Fornwalt B. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur. Heart J.* 2020; 41: 1249–1257.
46. Стукалова О.В., Меладзе Н.В., Буторова Е.А., Певзнер Д.В., Терновой С.К. МР-томография сердца у пациента с изолированным инфарктом правого желудочка. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2018; 8: 268–272.
47. Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н. Оценка деформации и ротационных свойств миокарда у больных ХСН с сохранной и сниженной систолической функцией левого желудочка с использованием новых эхокардиографических технологий недоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах. *Кардиологический вестник.* 2017; 4: 59–65.
48. Romano S., Judd R., Kim R., Heitner J., Shah D., Shenoy C., Evans K., Romer B., Salazar P., Farzaneh-Far A. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Study. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging.* 2019; 19: 50–57.
49. Amzulescu M.S., De Craene M., Langet H., Pasquet A., Vancraeynest D., Pouleur A.C., Vanoverschelde J.L., Gerber B.L. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 2019; 20: 605–619.

Поступила в редакцию 20.04.2020; принята 20.07.2020.

Авторский коллектив

Мухаметгареева Айгуль Вильевна – исполняющая обязанности заведующего отделением функциональной и ультразвуковой диагностики стационара, врач функциональной диагностики, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 69/1; аспирант, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: vilevna.80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7611-7430>.

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры кардиологии, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: v_kash@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>.

Молчанов Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 69/1; доцент кафедры кардиологии, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: amolchanov432@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9419-1167>.

Воробьев Антон Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра Медицинского института, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4279-7578>.

Урванцева Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, главный врач, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 69/1; заведующая кафедрой кардиологии, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: priem@cardioc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>.

Ромашкин Валерий Викторович – заместитель главного врача по медицинской части, врач – сердечно-сосудистый хирург, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 69/1; e-mail: romashkin@cardioc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1611-1322>.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628412, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: medsurdirector@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-0340>.

Образец цитирования

Мухаметгареева А.В., Каушалап В.В., Молчанов А.Н., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Ромашкин В.В., Коваленко Л.В. Возможности использования ультразвуковой оценки деформации миокарда левого желудочка в кардиологии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 28–43. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-28-43.

APPLICATION OF ULTRASOUND ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR CARDIAC STRAIN IN CARDIOLOGY

A.V. Mukhametgareeva^{1,2}, V.V. Kashtalap¹, A.N. Molchanov^{1,2},
A.S. Vorob'ev¹, I.A. Urvantseva^{1,2}, V.V. Romashkin², L.V. Kovalenko¹

¹Surgut State University, Surgut, Russia;

²District Cardiological Dispensary, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, Russia

Cardiovascular diseases (CVDs) remain one of the most urgent health problems worldwide. These diseases cover a large population groups and affect all age groups regardless of gender. Heart failure (HF), as a natural complication of most CVDs, is not an exclusive disease of the elderly people. There are numerous and complex pathophysiological mechanisms that operate regardless of age and cause HF. These include traditional cardiovascular risk factors (arterial hypertension, dyslipidemia, overweight), low living standards, and problematic access to health system due to socio-economic inequalities. Special attention is currently paid to the problem of early heart failure diagnosis. So, today the medical community is discussing the possibility of using such a non-invasive technique as ultrasound to study cardiac strain.

Currently, ultrasound is an affordable and highly informative technique for early diagnosis of HF manifestations. The authors consider the issue of not only clinical, but also prognostic significance of cardiac strain indicators in patients with CVD and HF. This review highlights the main issues of cardiac strain assessment, ultrasound advantages and limitations. The authors studied publicly available literature and analyzed promising directions for ultrasound application in modern cardiology. For literary analysis, the resources of PubMed, eLibrary, CyberLeninka, MedLine, Google Scholar, and Elsevier were used.

Keywords: heart failure, echocardiography, cardiac strain, cardiovascular risk.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Bant'eva M.N., Prilipko N.S. Vozrastnye aspekty zaboлеваemosti vzroslogo naseleniya po obrashchaemosti v ambulatorno-poliklinicheskie uchrezhdeniya [Age aspects of adult morbidity in outpatient clinics]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2013; 4: 37–41 (in Russian).
2. Karpov Yu.A. *Diagnostika i lechenie khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa: klinicheskie rekomendatsii* [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease: Clinical guidelines]. Moscow; 2013. 69 (in Russian).
3. Samorodskaya I.V. Ostrye formy ishemicheskoi bolezni serdtsa: neobkhodimost' resheniya problemy sopostavimosti dannykh o rasprostranennosti i letal'nosti [Acute forms of coronary heart disease: Problem of prevalence and mortality data comparability]. *Bolezni serdtsa i sosudov*. 2010; 1: 25–28 (in Russian).
4. Dubinin K.N., Khlopina I.A., Plakuev A.N., Sukhanova N.S. Faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy u studentov-medikov [Risk factors for cardiovascular disease in medical students]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2015; 8 (39): 94–101 (in Russian).
5. Saygitov R.T., Chulok A.A. Serdechno-sosudistye zabolevaniya v kontekste sotsial'no-ekonomicheskikh prioritov dolgosrochnogo razvitiya Rossii [Cardiovascular diseases in the context of socio-economic priorities for the long-term development of Russia]. *Vestnik RAMN*. 2015; 70: 286–299 (in Russian).

6. Dyuzheva E.V., Romanov K.A. Epidemiologiya serdechno-sosudistyx zabolovaniy i invalidizatsiya lits, sodержashchikhsya v uchrezhdeniyakh ugolovno-ispolnitel'noy sistemy Rossii [Epidemiology of cardiovascular diseases and disability of persons held in correctional system facilities in Russia]. *Molodoy uchenyy*. 2015; 15: 276–280 (in Russian).
7. Roger V.L., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J., Brown T., Carnethon R., Shifan D., Simone G., Ford E., Fox C., Fullerton H., Gillespie C., Greenlund K., Hailpern S., Heit J., Ho P., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lackland D., Lichtmann J., Lisabeth L., Makuc D., Marcus G., Marelli A., Matchar D., McDermott M., Meigs J., Moy C., Mozaffarian D., Mussolino M., Nichol G., Paynter N., Rosamond W., Sorlie P., Stafford R., Turan T., Turner M., Wong N., Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 18–209.
8. Atroshchenko E.S., Atroshchenko I.E. Koronarnaya bolezn' serdtsa u zhenshchin: kliniko-epidemiologicheskie osobennosti [Coronary heart disease in women: Clinical and epidemiological features]. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2012; 7 (4): 62–69 (in Russian).
9. Boytsov S.A., Provatorov S.I. Serdechno-sosudistye zabolovaniya v Rossiyskoy Federatsii: osnovnye sostavlyayushchie smertnosti i napravleniya profilaktiki [Cardiovascular diseases in the Russian Federation: Main components of mortality and prevention]. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018; 5: 12–18 (in Russian).
10. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2163–2196.
11. Mareev V.Yu., Fomin I.B., Ageev F.T. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya i ostraya dekompensirovannaya. Diagnostika, profilaktika i lechenie [Chronic and acute decompensated heart failure]. *Kardiologiya*. 2018; 6: 8–158 (in Russian).
12. Dushina A.G., Lopina E.A., Libis R.A. Osobennosti khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v zavisimosti ot fraktsii vybrosa levogo zheludochka [Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2019; 2: 7–11 (in Russian).
13. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': novye vyzovy i novye perspektivy [Chronic heart failure: New challenges and new prospects]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 9: 4–9 (in Russian).
14. Tseluyko V.I., Kinoshenko K.Yu., Mishchuk N.E. Otsenka deformatsii miokarda levogo zheludochka v klinicheskoy praktike [Evaluation of left ventricular cardiac strain in clinical practice]. *Farmakoterapiya*. 2014; 9: 52–58 (in Russian).
15. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. Natsional'nye rekomendatsii VNOK I OSSH po diagnostike i lecheniyu KhSN – 2009 (tretiy peresmotr) [National recommendations of Russian Society of Cardiology and Society for Heart Failure Specialists for CHF diagnosis and treatment - 2009 (third revision)]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2010; 11: 13–62 (in Russian).
16. Makmyurrey D., Adamopolus S., Anker S. Rekomendatsii Evropeyskogo obshchestva kardiologov (EOK) po diagnostike i lecheniyu ostroy i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti – 2012 [Recommendations of the European Society of Cardiology (EOC) for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – 2012]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012; 4: 1–68 (in Russian).
17. Ponikowski P., Voors A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., Gonzalez-Juanatey J., Harjola V., Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J., Pieske B., Riley J., Rosano G., Puijole L., Ruschitzka F., Rutter F., Meer P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016; 37 (27): 2129–2200.
18. Chernyaeva E.I. Strukturno-funktsional'nye izmeneniya miokarda u bol'nykh s serdechnoy nedostatochnost'yu i sokhranennoy fraktsiei vybrosa levogo zheludochka v zavisimosti ot nalichiya fibrillyatsii predserdiy ili sokhraneniya sinusovogo ritma [Structural and functional changes in myocardium in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction, depending on atrial fibrillation or sinus rhythm]. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2019; 5 (60): 4–13 (in Russian).
19. Flakskampf F.A. Prakticheskaya ekhokardiografiya. *Rukovodstvo po ekhokardiograficheskoy diagnostike* [Practical echocardiography]. Moscow; 2013. 872 (in Russian).
20. Serezhina E.K., Obrezan A.G. Novye vizualiziruyushchie metodiki v diagnostike serdechnoy nedostatochnosti s sokhrannoy fraktsiei vybrosa. Russkiy meditsinskiy zhurnal [New imaging techniques in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction]. *Meditsinskoe obozrenie*. 2019; 3: 52–56 (in Russian).

21. Ryabikov A.N., Guseva V.P., Voronina E.V., Palekhina Yu.Yu., Shakhmatov S.G., Verevkin E.G., Kholms M.V., Bobak M., Malyutina S.K. Prodol'naya deformatsiya miokarda levogo zheludochka po dannym ekhokardiografii v populyatsii: svyaz' s arterial'noy gipertenziey v zavisimosti ot kontrolya arterial'nogo davleniya [Longitudinal deformity of left ventricular myocardium according to population echocardiography: Association with arterial hypertension depending on blood pressure control]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2020; 25: 653–664 (in Russian).
22. Luscher T.F. Ejection fraction to classify heart failure: are we using the right thing? *Eur. Heart J.* 2020; 41: 219–222.
23. Obrezan A.G., Baranov D.Z. Deformatsiya miokarda u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Cardiac strain in patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya*. 2019; 59: 88–96 (in Russian).
24. Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V. Sovremennyye metody diagnostiki diastolicheskoy disfunktsii levogo zheludochka u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu [Current methods of left ventricular diastolic dysfunction diagnostics in hypertensive patients]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2016; 2: 115–120 (in Russian).
25. Alekhin M.N. *Ul'trazvukovyye metody otsenki deformatsii miokarda i ikh klinicheskoe znachenie* [Ultrasound methods for myocardial deformation assessment and their clinical significance]. Moscow; 2012. 88 (in Russian).
26. Ancona R., Pinto S., Caso P., D'Andrea A., Di Salvo G., Arenga F., Coppola M., Sellitto V., Macrino M., Calabro R. Left Atrium by Echocardiography in Clinical Practice: From Conventional Methods to New Echocardiographic Techniques. *The Scientific World Journal*. 2014; 42: 1–15.
27. Oleynikov V.E., Galimskaya V.A., Donchenko I.A., Romanovskaya E.M. Otsenka deformatsionnykh kharakteristik miokarda tekhnologiy dvukhmernogo streyna u bol'nykh ostrym infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST [Assessment of cardiac strain with two-dimensional strain technology in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation]. *Kardiologiya*. 2014; 54: 11–16 (in Russian).
28. Tuaeava Z.R., Kirichenko T.I. Klinicheskoe znachenie pokazateley deformatsii miokarda u patsientov IBS (obzor literatury) [Clinical significance of cardiac strain indicators in patients with coronary artery disease (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2014; 1: 164 (in Russian).
29. Zhang K.W., French B., Khan A., Plappert T., Fang J., Sweitzer N., Borlaug B., Chirinos J., Sutton M., Cappola T., Ky B. Strain Improves Risk Prediction Beyond Ejection Fraction in Chronic Systolic Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2014; 3: 1–10.
30. Chang S., Lai Y., Yen C., Tsai C., Lin J., Bulwer B., Hung T., Hou C., Kuo J., Hung C., Hwang J., Yeh H. Cardiac Mechanics and Ventricular Twist by Three-Dimensional Strain Analysis in Relation to B-Type Natriuretic Peptide as a Clinical Prognosticator for Heart Failure Patients. *PLoS ONE*. 2014; 12: 260.
31. Wang J., Khoury D.S., Yue Y., Torre-Amione G., Nagueh S. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1283–1289.
32. Sokhibnazarova V.Kh. *Osobennosti deformatsii i rotatsionnykh svoystv miokarda levogo zheludochka u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu s sokhrannoy i snizhennoy fraktsiey vybroza levogo zheludochka* [Peculiarities of deformation and rotational properties of left ventricular myocardium in patients with chronic heart failure and intact and reduced left ventricular ejection fraction]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2019. 23 (in Russian).
33. Seward J.B., Hebl V.B. Left atrial anatomy and physiology of Echo/Doppler assessment. *Curr. Opin. Cardiol.* 2014; 29: 403–407.
34. Prabhu S., McLellan A., Walters T., Sharma M., Voskoboinik A., Kistler P. Atrial structure and function and its implications for current and emerging treatments for atrial fibrillation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015; 58: 152–167.
35. Quinones M., Greenberg B., Kopelen H., Koilpillai C., Limacher M., Shindler D., Shelton B., Weiner D. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1237–1244.
36. Stampehl M., Mann D., Nguyen J., Cota F., Colmenares C., Dokainish H. Speckle Stain Echocardiography Predicts Outcome in Patients with Heart Failure with both Depressed and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2014; 32: 72–78.

37. Islamova M.R., Lazarev P.V., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. Znachenie disfunktsii pravogo zheludochka, pravozheludochkovo-arterial'nogo sopryazheniya pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: rol' ekhokardiografii [Significance of right ventricular dysfunction, right ventricular-arterial conjugation in chronic heart failure: Ultrasonic cardiography role]. *Kardiologiya*. 2018; 58: 82–90 (in Russian).
38. Poteshkina N.G., Demkina A.E., Krylova N.S., Kovalevskaya E.A., Khashieva F.M. Vklad disfunktsii pravogo zheludochka v kartinu khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u patsientov s gipertroficheskoy kardiomiopatiey [Impact of the right ventricle dysfunction on chronic heart failure presentation in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 8 (136): 53–57 (in Russian).
39. Pavlyukova E.N., Kuzhel' D.A., Matyushin G.V., Savchenko E.A., Filippova S.A. Rotatsiya, skruzhivanie i raskruzhivanie levogo zheludochka: fiziologicheskaya rol' i znachenie v klinicheskoy praktike [Left Ventricular rotation, twist and untwist: physiological role and clinical relevance]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11: 68–78 (in Russian).
40. Brown J., Jenkins C., Marwick T.H. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am. Heart J.* 2009; 157: 101–105.
41. Baum J., Beeres F., Van Hall S., Boering Y., Kehmeier E., Zeus T., Meyer C., Rassaf T., Kelm M., Bazler J. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the evaluation of segmental myocardial deformation. *J. Biomed. Graph. Comput.* 2014; 4: 23–32.
42. Citro R., Baldi C., Lancellotti P., Silverio A., Provenza G., Bellino M., Di Muro M., Mastrogiovanni G., De Rosa R., Galasso G., Bossone E., Giudice P., Piscione F. Global longitudinal strain predicts outcome after MitraClip implantation for secondary mitral regurgitation. *J. Cardiovasc. Med.* 2017; 18: 669–678.
43. Hiemstra Y., Tomsic A., van Wijngaarden S., Palmén M., Klautz R., Bax J., Delgado V., Marsan N. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain and Etiology After Surgery for Primary Mitral Regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*. 2020; 13: 577–585.
44. Namazi F., van der Bijl P., Hirasawa K., Kamperidis V., van Wijngaarden S., Mertens B., Leon M., Hahn R., Stone G., Narula J., Marsan N., Delgado V., Bax J. Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Secondary Mitral Regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75: 750–758.
45. Wehner G.J., Jing L., Haggerty C.M., Suever J., Leader J., Hartzel D., Kirchner H., Manus J., James N., Ayar Z., Gladding P., Good C., Cleland J., Fornwalt B. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur. Heart J.* 2020; 41: 1249–1257.
46. Stukalova O.V., Meladze N.V., Butorova E.A., Pevzner D.V., Ternovoy S.K. MR-tomografiya serdtsa u patsienta s izolirovannym infarktomyokarda pravogo zheludochka [Cardiac MRI in patient with isolated myocardial infarction of the right ventricle]. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki*. 2018; 8: 268–272 (in Russian).
47. Sokhibnazarova V.Kh., Saidova M.A., Tereshchenko S.N. Otsenka deformatsii i rotatsionnykh svoystv miokarda u bol'nykh KhSN s sokhrannoy i snizhennoy sistolicheskoy funktsiey levogo zheludochka s ispol'zovaniem novykh ekhokardiograficheskikh tekhnologiy nedoplerovskogo izobrazheniya miokarda v dvumernom i trekhmernom rezhimakh [Evaluation of myocardium deformation and rotational properties in patients with CHF and intact and reduced systolic function of the left ventricle using new echocardiographic technologies of non-Doppler myocardial imaging in two-dimensional and three-dimensional modes]. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2017; 4: 59–65 (in Russian).
48. Romano S., Judd R., Kim R., Heitner J., Shah D., Shenoy C., Evans K., Romer B., Salazar P., Farzaneh-Far A. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Mortality in Patients With Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Study. *J. Am. Coll. Cardiol. Cardiovasc. Imaging*. 2019; 19: 50–57.
49. Amzulescu M.S., De Craene M., Langet H., Pasquet A., Vancraeynest D., Pouleur A.C., Vanoverschelde J.L., Gerber B.L. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019; 20: 605–619.

Received 20 April 2020; accepted 20 July 2020.

Information about the authors

Mukhametgareeva Aygul' Vil'evna, Vice Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Functional Diagnostics Doctor, District Cardiological Dispensary, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Medical Institute. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 69/1; Postgraduate Student, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: vilevna.80@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7611-7430>.

Kashtalap Vasilij Vasil'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Chair of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: v_kash@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>.

Molchanov Andrey Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 1, Regional Cardiological Dispensary, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 69/1; Associate Professor, Chair of Cardiology, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: amolchanov432@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9419-1167>.

Vorob'ev Anton Sergeevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Cardiology, Leading Researcher, Scientific and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4279-7578>.

Urvantseva Irina Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Regional Cardiological Dispensary, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 69/1; Head of the Chair of Cardiology, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: priem@cardioc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>.

Romashkin Valeriy Viktorovich, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Cardiovascular Surgeon, Regional Cardiological Dispensary, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 69/1; e-mail: romashkin@cardioc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1611-1322>.

Kovalenko Lyudmila Vasil'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of the Medical Institute, Head of the Chair of Pathophysiology and General Pathology, Surgut State University. 628412, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: medsurdirector@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5923-0340>.

For citation

Mukhametgareeva A.V., Kashtalap V.V., Molchanov A.N., Vorob'ev A.S., Urvantseva I.A., Romashkin V.V., Kovalenko L.V. *Vozможности ispol'zovaniya ul'trazvukovoy otsenki deformatsii miokarda levogo zheludochka v kardiologii* [Application of ultrasound assessment of left ventricular cardiac strain in cardiology]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 3: 28–43. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-28-43 (in Russian).

УДК 616.127-089.844:616-059
DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-44-57

ИСХОДЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ МОЛОЖЕ 40 ЛЕТ

Ф.З. Абдуллаев, Ф.Э. Аббасов, Н.М. Бабаев, Л.С. Шихиева, Г.А. Амрахова

Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева, г. Баку, Азербайджан

Цель. Корреляция результатов эндоваскулярных реваскуляризаций миокарда (ЭВРМ) у больных моложе 40 лет с острым коронарным синдромом (ОКС) / стабильной стенокардией, возрастом при первичной ЭВРМ ≤ 35 лет / 36–40 лет и диаметром стентов.

Материалы и методы. Обследовано 208 больных ИБС в возрасте 24–40 лет: 157 (75,5 %) чел. – в возрасте 36–40 лет, 51 (24,5 %) – ≤ 35 лет. ЭВРМ выполнена 165 (79,3 %) больным, коронарное шунтирование – 32 (15,4 %), 11 (5,3 %) пациентов отказались от вмешательства. Исходы ЭВРМ и качество жизни изучены у 126 (76,4 %) больных на сроках 10–107 мес. (62,5 \pm 2,6 мес.) наблюдения. *Результаты.* ЭВРМ выполнена 84 (50,9 %) больным ОКС и 81 (49,1 %) больному стабильной стенокардией. Перипроцедурных осложнений не выявлено. Госпитальная и 30-дневная летальность составила 0 %. Выживаемость пациентов на сроках до 9 лет – 99,2 %; отдаленная летальность – 0,8 %; сохранность результатов до 1, 2 и 3 лет наблюдения составила соответственно 90,5, 84,1 и 81,7 %, до 5–9 лет – 79,4 %. Активный образ жизни верифицирован у 74,6 % обследованных, участвующих – у 25,4 %, возврат к работе – у 86,5 %, транзиторные сексуальные нарушения – у 28,6 %. Медикаментозную терапию и диетический режим питания соблюдали 83,3 и 27,8 % пациентов. Продолжали курить и принимать энергетические напитки 34,1 и 23,8 % обследованных; избыточный вес и ожирение сохранялись у 23,8 и 19 %. Рецидив инфаркта миокарда (ИМ) / стенокардии отмечен у 23 % пациентов; повторные ЭВРМ выполнены 20,6 % больным. Депрессию из-за рецидива ИМ / стенокардии отмечали 23 % пациентов, ввиду карантина (COVID-19) – 18,3 %; 6,3 % страдали паническими атаками, боясь повторения ангинозных болей.

Выводы. Предикторами повторных ЭВРМ и стабильности результатов являются: 1) ОКС; 2) возраст ≤ 35 лет; 3) анамнез ИМ, фракция выброса ≤ 35 –40 %, диабет; 4) диаметр стентов < 28 мм; 5) курение и прием энергетических напитков. Ведущий предиктор – агрессивность атеросклероза и диабета у лиц не старше 40 лет, обуславливающих: а) раннюю дисфункцию стентов; б) при сохранной проходимости стентов – поражение нативных и «защитных» коронарных сосудов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, молодые больные, профиль риска, семиотика коронарных артерий, эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, качество жизни.

Введение. Исходы эндоваскулярных реваскуляризаций миокарда (ЭВРМ), выполненных в возрасте до 40 лет, как правило, представлены у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), реже – во всей популяции с ишемической болезнью сердца (ИБС) ≤ 40 лет, без дифференциации результатов между группами больных ОКС и стабильной стенокардией.

Немногочисленные публикации, освещающие отдаленные исходы ЭВРМ у больных ≤ 40 лет, ограничиваются анализом выживаемости и степени стабильности результатов, частоты рецидивов инфаркта миокарда (ИМ) / стенокардии и повторных реваскуляризаций миокарда, без корреляции этих показателей и

их прогноза с исходной семиотикой коронарных артерий (КА) у больных ОКС / стабильной стенокардией, возрастными границами при первичной ЭВРМ: ≤ 35 лет / 36–40 лет, типом стентов: голометаллических / с лекарственным покрытием [1–6]. В единичных сериях отмечена корреляция отдаленных исходов ЭВРМ у больных ≤ 40 лет с клиникой ОКС / стабильной стенокардии [7, 8], диаметром имплантированных стентов [8, 9], гендерным фактором [9–12], возрастом пациентов при первичной ЭВРМ [13]. Спорны и мало освещены причины ранних рецидивов ИМ / стенокардии после ЭВРМ у больных ≤ 40 лет с сохранной проходимость установленных стентов [8, 9]. Мало изучены результаты ЭВРМ у

больных стабильной стенокардией ≤ 40 лет [14–16]. Не изучено последующее качество жизни и психосоциальная ориентация лиц, перенесших ЭВРМ в возрасте ≤ 40 лет, в отличие от оперированных в старшем / пожилом возрасте [17–19]. Анализ качества жизни и степени трудоспособности лиц, перенесших ЭВРМ в возрасте ≤ 50 лет, представлен обобщенно, без выделения результатов у пациентов ≤ 40 лет [20].

Цель исследования. Корреляция результатов ЭВРМ у больных ≤ 40 лет с исходной семиотикой КА в группах больных ОКС / стабильной стенокардией, возрастными границами ≤ 35 лет / 36–40 лет, диаметром имплантированных стентов.

Материалы и методы. Анализируемая серия включала 208 больных ИБС в возрасте 24–40 лет ($36,9 \pm 3$ года), из них 157 (75,5 %) чел. – в возрасте 36–40 лет, 51 (24,5 %) – в возрасте 24–35 лет ($32,5 \pm 2,5$ года). Контингент больных составляли 198 (95,2 %) пациентов мужского пола, 10 (4,8 %) – женского.

Диагностические и лечебные манипуляции проводились в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. У всех 208 больных было получено письменное информированное согласие на обследование и лечение.

С ОКС было госпитализировано 98 (47,1 %) больных, из них 23 (23,5 %) – с ранее перенесенным ИМ. 75 (76,5 %) больных ОКС были в возрасте 36–40 лет, 23 (23,5 %) – в возрасте 24–35 лет. ОКС был представлен инфарктом STEMI у 51 (52 %) пациента, инфарктом NSTEMI у 20 (20,4 %), нестабильной стенокардией у 27 (27,6 %) больных, из них 8 (29,6 %) ранее перенесли ИМ. Диабетом страдали 6 (6,1 %) из 98 больных ОКС.

Со стабильной стенокардией поступило 110 (52,9 %) чел., из них 40 (36,4 %) – с ранее перенесенным ИМ. Возраст 82 (74,5 %) больных стабильной стенокардией составлял 36–40 лет, 28 (25,5 %) чел. – ≤ 35 лет. Стабильную стенокардию II функционального класса (ФК) по классификации Канадского кардиологического общества имели 46 (41,8 %) пациентов, III ФК – 44 (40 %), IV ФК – 20 (18,2 %) чел. Диабетом страдали 9 (8,2 %) из 110 больных стабильной стенокардией.

Профиль риска и семиотика КА 208 больных ОКС / стабильной стенокардией ≤ 40 лет с учетом возраста ≤ 35 лет / 36–40 лет представлены нами ранее [21, 22].

Реваскуляризация миокарда выполнена 197 (94,7 %) пациентам: 151 (76,6 %) больному в возрасте 36–40 лет и 46 (23,4 %) пациентам в возрасте 24–35 лет. Пяти больным ≤ 35 лет реваскуляризация не проводилась: двум пациентам со следованием передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) под мышечным мостиком и феноменом замедленного коронарного кровотока реваскуляризация не требовалась; трое больных отказались от реваскуляризации миокарда.

ЭВРМ выполнена 165 (79,3 %) пациентам, при этом имплантировано 266 стентов: 258 (97 %) с лекарственным покрытием и 8 (3 %) голометаллических. Изолированная баллонная ангиопластика не выполнялась ввиду ее неудовлетворительных результатов у лиц младше 40 лет [23]. КШ проведено 32 (15,4 %) пациентам. Соотношение ЭВРМ и КШ у 197 больных до 40 лет составило 5,2:1. От реваскуляризации миокарда после верификации диагноза отказались 11 (5,3 %) больных, из них 8 – в возрасте 36–40 лет, 3 – ≤ 35 лет.

В возрастной группе 36–40 лет ($n=151$) ЭВРМ выполнена 129 (85,4 %) больным, имплантировано 213 стентов (в среднем – 1,6); КШ – 22 (14,6 %) больным, из них 2 чел. оперированы с инфарктом STEMI, 5 – с нестабильной стенокардией, 3 – со стабильной стенокардией III ФК, 12 – стенокардией IV ФК. Соотношение ЭВРМ и КШ у больных 36–40 лет составило 5,9:1.

В группе ≤ 35 лет ($n=46$) ЭВРМ выполнена 36 (78,3 %) больным с имплантацией 53 стентов (в среднем – 1,5), КШ – 10 (21,7 %) пациентам, из них трое оперированы с нестабильной стенокардией, 7 – со стабильной стенокардией IV ФК. Соотношение ЭВРМ и КШ у больных ≤ 35 лет составило 3,6:1.

Отдаленные исходы ЭВРМ изучены у 126 (76,4 %) из 165 пациентов в сроки от 1 до 9 лет наблюдения (в среднем – $62,5 \pm 2,6$ мес.). Сохранность результатов оценивалась по отдаленной выживаемости и летальности; отсутствию / наличию рецидива ИМ / стенокардии, инсульта; необходимости повторной ре-

васкуляризации; последующему качеству жизни. При анализе отдаленных исходов учитывались: исходный диагноз (ОКС / стабильная стенокардия) и семиотика КА в этих группах; возраст больных при первичной ЭВРМ; наличие исходного диабета; интервал времени между первичной и повторной ЭВРМ; диаметр и функциональное состояние стентов (полная / частично сохраняемая проходимость, критический стеноз / окклюзия); регулярность приема нитратов, β -блокаторов, антиагрегантов, статинов.

Повторные ЭВРМ выполнены у 26 (20,63 %) из 126 обследованных пациентов в сроки 6–84 мес. после проведения первичных ЭВРМ.

Статистическая обработка проведена с применением программы Microsoft Excel. Разница вариационных рядов оценивалась критерием t Стьюдента. При сравнении и вероятностной оценке различий групп с малым (<30) числом вариантов применялся W-критерий Уайта. Для оценки тесноты связи качественных признаков в группах использовался кор-

реляционный анализ; в дихотомных ситуациях – тетрасторический χ^2 (критерий согласия Пирсона) и статистическая значимость различия по Пирсону (p). Вычислялось отношение шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (ДИ), степень влияния факторов (СВФ), статистическая значимость влияния факторов риска по Фишеру (F/P). Анализ показателей отдаленной выживаемости, летальности, стабильности результатов и частоты повторных вмешательств проводился по методу Каплан–Мейера с применением программы IBM SPSS version 26.0.

Результаты и обсуждение. Мы придерживались принципа максимально полной ЭВРМ, учитывая статус больных, число и характер поражения КА (дискретный / диффузный / окклюзия). Объем ЭВРМ анализировали по бассейнам поражения КА, числу стентированных сосудов и установленных стентов, дифференцируя показатели по группам с ОКС / стабильной стенокардией и подгруппам ≤ 35 лет / 36–40 лет (табл. 1, 2).

Таблица 1
Table 1

**Семиотика коронарных артерий и объем ЭВРМ
у 165 больных острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией ≤ 40 лет**

**Coronary artery patterns and PCI volume
in 165 patients with acute coronary syndrome vs. stable angina aged ≤ 40**

Факторы Factors, n (%)	ОКС, n=84 ACS, n=84	СС, n=81 SA, n=81	χ^2 p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	СВФ (95 % ДИ) IF (95 % CI)	F p
Число пораженных коронарных артерий, n (%) Stricken coronary arteries, n (%)						
1 КА 1 VD 59 (35,7 %)	31 (36,9 \pm 5,3)	28 (34,6 \pm 5,3)	$\chi^2=4,772$ p=0,092	1,11 (0,59–2,09)	2,98 (0,00–6,63)	F=2,486 p=0,086
2 КА 2 VD 61 (37 %)	25 (29,8 \pm 5,0)	36 (44,4 \pm 5,5)		0,53 (0,28–1,01)		
≥ 3 КА ≥ 3 VD 45 (27,3 %)	28 (33,3 \pm 5,1)	17 (21,0 \pm 4,5)		1,88 (0,93–3,80)		

Факторы Factors, n (%)	ОКС, n=84 ACS, n=84	СС, n=81 SA, n=81	χ^2 p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)	СВФ (95 % ДИ) IF (95 % CI)	F p
Бассейны поражения коронарных артерий, n (%) Target coronary arteries, n (%)						
ПКА RCA 97 (58,8 %)	56 (66,7±5,1)	41 (50,6±5,6)	$\chi^2=4,384$ p=0,036	1,95 (1,04–3,66)	2,73 (0,40–5,06)	F=4,574 p=0,034
ПМЖВ LAD 130 (78,8 %)	66 (78,6±4,5)	64 (79,0±4,5)	$\chi^2=0,005$ p=0,945	0,97 (0,46–2,06)	0,00 (0,00–2,39)	F=0,005 p=0,945
ОВЛКА LCx 79 (47,9 %)	40 (47,6±5,4)	39 (48,1±5,6)	$\chi^2=0,005$ p=0,946	0,98 (0,53–1,80)	0,00 (0,00–2,39)	F=0,005 p=0,946
Ствол ЛКА Left Main CA 6 (3,6 %)	2 (2,4±1,7)	4 (4,9±2,4)	$\chi^2=0,213$ p=0,645	0,47 (0,08–2,64)	0,47 (0,00–2,85)	F=0,767 p=0,382
Число имплантированных стентов (n=266), n (%) Implanted stents (n=266), n (%)						
ПКА RCA 85 (31,9 %)	43 (51,2±5,5)	42 (51,9±5,6)	$\chi^2=0,007$ p=0,932	0,97 (0,53–1,79)	0,00 (0,00–2,40)	F=0,007 p=0,933
ПМЖВ LAD 128 (48,1 %)	60 (71,4±4,9)	68 (84,0±4,1)	$\chi^2=3,717$ p=0,054	0,48 (0,22–1,02)	2,30 (0,00–4,64)	F=3,845 p=0,052
ОВ ЛКА LCx 51 (19,2 %)	27 (32,1±5,1)	24 (29,6±5,1)	$\chi^2=0,122$ p=0,727	1,13 (0,58–2,18)	0,07 (0,00–2,46)	F=0,121 p=0,729
Ствол ЛКА Left Main CA 2 (0,8 %)	1 (1,2±1,2)	1 (1,2±1,2)	$\chi^2=0,470$ p=0,493	0,96 (0,06–15,67)	0,00 (0,00–2,39)	F=0,001 p=0,980
Объем реваскуляризации у 165 больных, n (%) PCI – volume in 165 patients, n (%)						
1 КА 1 VD 116 (70,3 %)	63 (75,0±4,7)	53 (65,4±5,3)	$\chi^2=2,003$ p=0,367	1,58 (0,81–3,11)	1,23 (0,00–4,95)	F=1,008 p=0,367
2 КА 2 VD 41 (24,8 %)	17 (20,2±4,4)	24 (29,6±5,1)		0,60 (0,29–1,23)		
≥3 КА ≥3 VD 8 (4,9 %)	4 (4,8±2,3)	4 (4,9±2,4)		0,96 (0,23–3,99)		

Примечание. Здесь, в табл. 2 и в тексте: ЛКА – левая КА, ПКА – правая КА, ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии, СС – стабильная стенокардия.

Abbreviations. Here and in Table 2: LCx – left circumflex artery, RCA – right coronary artery, SA – stable angina; ACS – acute coronary syndrome; VD – vessel disease; LAD – left descending artery.

Таблица 2
Table 2

Семиотика коронарных артерий и объем ЭВРМ у 165 больных острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией в возрасте ≤ 35 и 36–40 лет

Coronary artery patterns and PCI volume in 165 patients with acute coronary syndrome and stable angina aged ≤ 35 vs. 36-40

Факторы Factors	ОКС ACS 84 (50,9 %)		СС SA 81 (49,1 %)		Всего, n (%) Total, n (%)
	Возраст больных, лет (число больных, n) Age of patients, years (n)				
	≤ 35 (n=18)	36–40 (n=66)	≤ 35 (n=18)	36–40 (n=63)	
Число пораженных коронарных артерий, n (%) Stricken coronary arteries, n (%)					
1 КА 1 VD	9 (50)	22 (33,3)	10 (55,6)	18 (28,6)	59 (35,7)
2 КА 2 VD	3 (16,7)	22 (33,3)	4 (22,2)	32 (50,8)	61 (37)
≥ 3 КА ≥ 3 VD	6 (33,3)	22 (33,3)	4 (22,2)	13 (20,6)	45 (27,3)
Бассейны поражения коронарных артерий, n (%) Target coronary arteries, n (%)					
ПКА RCA	9 (50)	47 (71,2)	6 (33,3)	35 (55,5)	97 (58,8)
ПМЖВ LAD	13 (72,2)	53 (80,3)	17 (94,4)	47 (74,6)	130 (78,8)
ОВ ЛКА LCx	8 (44,4)	32 (48,5)	6 (33,3)	33 (52,4)	79 (47,9)
Ствол ЛКА Left Main CA	1 (5,5)	1 (1,5)	1 (5,6)	3 (4,8)	6 (3,6)
Число имплантированных стентов (n=266), n (%) Implanted stents (n=266), n (%)					
	при ОКС (n=131) ACS (n=131)		при СС (n=135) SA (n=135)		
ПКА RCA	10 (55,6)	33 (50)	5 (27,8)	37 (58,7)	85 (31,9)
ПМЖВ LAD	14 (77,8)	46 (69,7)	15 (83,4)	53 (84,1)	128 (48,1)
ОВ ЛКА LCx	3 (16,7)	24 (36,4)	4 (22,3)	20 (31,7)	51 (19,2)
Ствол ЛКА Left Main CA	1 (5,6)	-	1 (5,6)	-	2 (0,8)
Объем реваскуляризации у 165 больных, n (%) PCI volume in 165 patients, n (%)					
1 КА 1 VD	13 (72,3)	50 (75,8)	14 (77,8)	39 (61,9)	116 (70,3)
2 КА 2 VD	4 (22,3)	13 (19,7)	3 (16,7)	21 (33,4)	41 (24,8)
≥ 3 КА ≥ 3 VD	1 (5,6)	3 (4,5)	1 (5,6)	3 (4,8)	8 (4,9)

Больные, перенесшие ЭВРМ в возрасте 36–40 и ≤ 35 лет, составили 78,2 % (n=129) и 21,8 % (n=36) наблюдений соответственно, их соотношение – 3,6:1. ЭВРМ была выполнена 84 (50,9 %) больным ОКС и 81 (49,1 %) пациенту со стабильной стенокардией.

В группе с острым коронарным синдромом ЭВРМ выполнена 47 (56 %) больным с инфарктом STEMI, 20 (23,8 %) пациентам с инфарктом NSTEMI, 17 (20,2 %) – с нестабильной стенокардией. Спектр риска развития заболевания включал: ранее перенесенный ИМ – у 14 (16,7 %) пациентов, фракцию выброса левого желудочка ≤ 35 –40 % – у 11 (13,1 %) больных, диабет – у 6 (7,1 %) чел., ожирение – у 15 (17,8 %), курение – у 30 (35,7 %), прием энергетических напитков до 3–5 банок в день – у 25 (29,8 %).

Больным ОКС (n=84) имплантирован 131 стент с лекарственным покрытием (в среднем – 1,6), в т.ч. 66 (78,6 %) больным 36–40 лет – 103 стента (в среднем – 1,6), 18 (21,4 %) больным ≤ 35 лет – 28 стентов (в среднем – 1,6). У 15 (17,6 %) пациентов эндоваскулярное вмешательство выполнено после ранее перенесенных ЭВРМ (n=14) / КШ (n=1), из них у одного – после двух ранее перенесенных эндоваскулярных реваскуляризации.

В группе со стабильной стенокардией ЭВРМ выполнена 41 (50,7 %) больному стабильной стенокардией II ФК, 39 (48,1 %) – стенокардией III ФК, 1 (1,2 %) – стенокардией IV ФК. Спектр риска включал: ИМ в анамнезе – у 14 (17,3 %) чел., фракцию выброса левого желудочка ≤ 35 –40 % – у 6 (7,4 %), ожирение – у 12 (14,8 %), диабет – у 5 (6,2 %), курение – у 20 (24,7 %), прием энергетических напитков – у 20 (24,7 %).

Больным стабильной стенокардией (n=81) имплантировано 135 стентов (в среднем – 1,7), из них 127 – с лекарственным покрытием, 8 – голометаллических. 63 (77,8 %) больным в возрасте 36–40 лет имплантировано 110 стентов (в среднем – 1,7), 18 (22,2 %) пациентам не старше 35 лет – 25 стентов (в среднем – 1,4). У 11 (13,6 %) пациентов ЭВРМ была проведена в качестве повторного вмешательства после первичных ЭВРМ (n=7) / КШ (n=4), у 3 больных ЭВРМ выполнена дважды: после КШ и последующей эндоваскулярной реваскуляризации.

Ангиографическая семиотика КА 165 больных до 40 лет характеризовалась идентичной частотой поражения одной и двух КА в 35,7 и 37 % случаев соответственно, с меньшей (27,3 %) комприметацией трех КА (p=0,09).

Межгрупповой анализ показал, что в группе с ОКС превалярировало поражение одной и трех КА – в 36,9 и 33,3 % случаев соответственно; в группе со стабильной стенокардией – поражение одной и двух КА – в 34,6 и 44,4 %. При статистически незначимой разнице в частоте поражения одной КА в выделенных группах группу с ОКС от группы со стабильной стенокардией отличало превалярирование (1,6:1) поражения трех КА (33,3 и 21 % случаев соответственно) и реже встречающееся (1:1,5) поражение двух КА (29,8 и 44,4 %) (табл. 1).

Анализ семиотики КА больных ОКС ≤ 35 и 36–40 лет выявил, что если в подгруппе ОКС ≤ 35 лет сохранялось превалярирование поражения одной и трех КА (50 и 33,3 % случаев соответственно), то в подгруппе ОКС 36–40 лет отмечалась идентичная частота поражения всех КА с большей (2:1) комприметацией двух КА (33,3 и 16,7 %).

Подгруппу больных стабильной стенокардией ≤ 35 лет отличала высокая (55,6 %) частота поражения одной КА при равной (22,2 %) частоте поражения двух и трех КА. Подгруппа со стабильной стенокардией 36–40 лет характеризовалась меньшей (1:1,9) частотой поражения одной КА и высокой (2,3:1) – двух КА (табл. 2).

Бассейны поражения КА 165 больных были представлены ПМЖВ и ПКА (в 78,8 и 58,8 % случаев соответственно), огибающей ветвью и стволом ЛКА (47,9 и 3,6 %).

У больных ОКС и стабильной стенокардией отмечена идентичная частота поражения ПМЖВ и ОВ ЛКА. У пациентов с ОКС по сравнению с больными стабильной стенокардией выявлено превалярирование поражения ПКА (66,7 и 50,6 % случаев соответственно, p=0,034), меньшая (1:2) частота комприметации ствола ЛКА (2,4 и 4,9 %). Больные ОКС отличались доминированием дискретных стенозов и окклюзий КА (59,2 и 34,7 % соответственно), больные стабильной стенокардией – превалярированием (3,9:1) диффузных поражений просвета КА (p=0,002).

Подгруппу с ОКС ≤ 35 лет отличала меньшая частота поражения ПМЖВ и ПКА, нежели больных 36–40 лет, составляющая для ПМЖВ 72,2 и 80,3 %, для ПКА 50 и 71,2 % соответственно ($p=0,096$). Поражение ОВ ЛКА в возрастных подгруппах ОКС составляло 48,5 и 44,4 %, поражение ствола ЛКА – 5,6 и 1,5 % (3,7:1, $p=0,001$).

В подгруппе больных со стабильной стенокардией 36–40 лет по сравнению с подгруппой ≤ 35 лет доминировало поражение ПКА (1,7:1) и ОВ ЛКА (1,6:1), составляющее для ПКА 55,6 и 33,3 %, для ОВЛКА 52,4 и 33,3 % соответственно ($p=0,05$). Поражение ствола ЛКА в подгруппах больных стабильной стенокардией ≤ 35 и 36–40 лет отмечалось в 5,6 и 4,8 % случаев.

Общая тенденция ЭВРМ у 165 больных ≤ 40 лет характеризовалась более частой реваскуляризацией одной и двух КА, чем трех (70,3, 24,8 и 4,9 % случаев соответственно). Ограниченность трехсосудистого эндоваскулярного вмешательства у 27,3 % больных с поражением трех КА обуславливалась высокой частотой диффузных поражений сосудов в этой группе.

Группа больных ОКС отличалась от больных стабильной стенокардией более частой реваскуляризацией одной КА (75 и 65,4 % случаев), менее частой (1:1,5) – двух КА (20,2 и 29,6 %); частота реваскуляризации трех КА в группах не различалась (4,8 и 4,9 %, $p=0,367$). У больных ОКС и стабильной стенокардией отмечена идентичная частота и объем реваскуляризации ПКА, ОВ ЛКА и ствола ЛКА. Частота и объем реваскуляризации ПМЖВ превалировали при стабильной стенокардии, нежели при ОКС (84 и 71,4 % соответственно, $p=0,052$).

ЭВРМ у больных ОКС ≤ 35 и 36–40 лет характеризовалась идентичной частотой реваскуляризации всех трех КА, тогда как больных стабильной стенокардией ≤ 35 лет отличала от больных 36–40 лет частота реваскуляризации одной КА (77,8 и 61,9 %, 1,3:1) и двух КА (16,7 и 33,4 %, 1:2, $p=0,001$). Частота реваскуляризации трех КА в возрастных подгруппах не различалась.

У больных ОКС и стабильной стенокардией ≤ 35 лет частота реваскуляризации одной

и трех КА была идентичной, частота реваскуляризации двух КА незначительно (1,3:1) преобладала в группе с ОКС ≤ 35 лет. Группа с ОКС 36–40 лет отличалась от группы больных стабильной стенокардией этого же возраста частотой реваскуляризации одной КА (75,8 и 61,9 %) и двух КА (19,7 и 33,4 %, 1:1,7).

У больных ОКС ≤ 35 и 36–40 лет выявлена идентичная частота реваскуляризации бассейнов ПКА и ПМЖВ и превалирование (2,2:1) реваскуляризации ОВ ЛКА в группе 36–40 лет. Больные стабильной стенокардией 36–40 лет отличались доминированием реваскуляризации ПКА (2,1:1) и ОВ ЛКА (1,4:1) по сравнению с больными ≤ 35 лет. Больных ОКС и стабильной стенокардией ≤ 35 лет отличала более частая (2:1) реваскуляризация ПКА (55,6 и 27,8 %, $p=0,02$), 36–40 лет – реваскуляризация ПМЖВ (84,1 и 69,7 %).

Двоим (31 год) из 6 больных с поражением проксимального сегмента ствола ЛКА было выполнено стентирование ствола, дополненное имплантацией стентов в ПМЖВ, четверым – КШ.

Перипроцедурных и госпитальных осложнений не наблюдалось. Госпитальная и 30-дневная летальность составила 0 %. Все пациенты были выписаны с восстановлением реперфузионного кровотока ТІМІ-3 и клиническим улучшением. При выписке даны рекомендации по режиму питания, приему нитратов, β -блокаторов, двух антиагрегантов и статинов.

Отдаленные исходы ЭВРМ изучены у 126 (75,4 %) из 165 больных в сроки от 1 до 9 лет наблюдения (в среднем – $62,5 \pm 2,6$ мес.). Кумулятивная частота хороших отдаленных исходов составила 79,4 %, повторных ЭВРМ – 20,6 %. Выживаемость пациентов на сроках до 5 и 9 лет – 99,2 %; отдаленная летальность сердечного генеза – 0,8 %; сохранность хороших результатов на сроках до 12, 24 и 36 мес. наблюдения – 90,5, 84,1 и 81,7 % соответственно, на сроках от 5 до 9 лет – 79,4 %.

Активный образ жизни верифицирован у 94 (74,6 %) обследованных: щадящий – у 32 (25,4 %) чел.; возврат к трудовой деятельности – у 109 (86,5 %); сохранение семьи – у 111 (88,1 %); транзиторные сексуальные нарушения эмоционального генеза выявлены

у 36 (28,6 %) чел. Медикаментозную терапию и диетический режим питания соблюдали 105 (83,3 %) и 35 (27,8 %) больных соответственно. Продолжали курить и принимать энергетические напитки 43 (34,1 %) и 30 (23,8 %) обследованных. Избыточный вес и ожирение сохранялись у 30 (23,8 %) и 24 (19 %) больных соответственно.

Рецидив ИМ / стенокардии в сроки 6–84 мес. наблюдения отмечен у 29 (23 %) обследованных, инсульт – у 2 (1,6 %). Повторные ЭВРМ выполнены 26 (20,6 %) больным, трое отказались от вмешательства.

Эмоциональную подавленность в связи с необходимостью повторной ЭВРМ отмечали 29 (23 %) чел., ввиду режима карантина (COVID-19) – 23 (18,3 %); 8 (6,3 %) больных страдали паническими атаками, ожидая повторения ангинозных болей.

ЭВРМ в качестве повторных вмешательств были проведены 26 (20,6 %) из 126 больных, обследованных на отдаленных сроках наблюдения. У 3 (11,5 %) из 26 больных ЭВРМ носила характер третьего вмешательства: у 2 – после КШ и последующей ЭВРМ, у 1 – после двукратной ЭВРМ. Повторные ЭВРМ в группах с исходным диагнозом ОКС и стабильной стенокардии составили 17,9 % (n=15) и 13,6 % (n=11) соответственно.

С ОКС поступило 14 (48,3 %) повторных больных, с клиникой стабильной стенокардии – 15 (51,7 %). Структура ИБС 29 повторных больных была представлена инфарктом STEMI – у 8 пациентов, инфарктом NSTEMI – у 1, нестабильной стенокардией – у 5, стабильной стенокардией II ФК – у 3, стенокардией III ФК – у 9, стенокардией IV ФК – у 3 больных. Из 15 повторно госпитализированных больных со стабильной стенокардией троим выполнена третья реваскуляризация: двоим – после КШ и последующей ЭВРМ, одному – после двукратной ЭВРМ.

У 10 (34,5 %) из 26 повторно поступивших с ОКС и стабильной стенокардией пациентов верифицирован перенесенный ИМ (35,7 % (n=5) и 33,3 % (n=5) соответственно). Один больной (38 лет), повторно поступивший со стабильной стенокардией III ФК, перенес ИМ в возрасте 19 лет и 31 года. Из 29 повторных

больных 8 (27,6 %) чел. исходно страдали диабетом, составляя 72,7 % от 11 больных диабетом, ранее перенесших ЭВРМ по поводу ОКС (n=6) и стабильной стенокардии II и III ФК (n=5). Повторные больные с диабетом имели стабильную стенокардию II, III и IV ФК в 2, 4 и 2 наблюдениях соответственно. У 7 (24,1 %) повторных пациентов фракция выброса левого желудочка составляла ≤ 35 –40 %.

Возраст ко времени первой реваскуляризации при КШ составлял у 3 больных 20–35 лет, у 2 – 39 лет; при ЭВРМ у 12 (41,4 %) больных – 22–35 лет, у 17 (58,6 %) – 36–40 лет. Возраст 29 пациентов с рецидивом ИМ / стенокардии составил у 3 больных ≤ 35 лет, у 26 – 36–40 лет.

Сроки выполнения 26 повторных ЭВРМ: до 6 мес. после первичной ЭВРМ – у 6 (4,76 %) из 126 обследованных, до 12 мес. – у 6 (4,76 %), до 24 мес. – у 8 (6,34 %), до 36 мес. – у 3 (2,4 %), до 72 мес. – у 1 (0,8 %), до 84 мес. – у 2 (1,6 %) больных. Повторные ЭВРМ к концу 1, 2 и 3-го года наблюдения составили 9,5, 6,3 и 2,4 % соответственно, к концу 7-го года – 2,4 %.

Полная / частично сохранный (до 60 % провета) проходимость первично имплантированных стентов была верифицирована у 12 (46,2 %) из 26 больных; критический стеноз / окклюзия стентов – у 14 (53,8 %). Диаметр первично установленных стентов у больных со стабильными отдаленными результатами составил $29,7 \pm 0,7$ мм [Me=3], у поступивших с рецидивом ИМ / стенокардии – $2,76 \pm 0,4$ мм [Me=2,8] ($p < 0,018$ по Mann–Whitney), при повторной ЭВРМ – $29,61 \pm 0,75$ мм.

ЭВРМ у 3 больных, перенесших КШ в возрасте 20, 26 и 35 лет, были выполнены через 14, 2 и 5 лет соответственно; у 2 пациентов, оперированных в возрасте 39 лет, – через 2 и 4,5 мес. Из 5 больных, перенесших КШ, двоим ЭВРМ была выполнена дважды: оперированному в 26 лет – через 2 года после КШ с последующим рестентированием спустя 8 лет, оперированному в 39 лет – через 4,5 мес. после КШ с последующим рестентированием через 4 мес.

Полная / частично сохранный (до 60 % провета) проходимость венозных кондуитов ко времени повторной реваскуляризации верифи-

цирована у 2 (40 %) оперированных, критический стеноз / окклюзия кондуитов – у 3 (60 %).

Полностью сохранная проходимость артериального кондуита (левой внутренней грудной артерии) отмечена у всех 5 оперированных.

Анализ исходов ЭВРМ показал, что частота повторных ЭВРМ и степень сохранности результатов у больных ≤ 40 лет обусловлены: 1) возрастом ≤ 35 лет при первичной ЭВРМ. Так, из 12 повторных ЭВРМ, выполненных на первом году наблюдения, 8 (66,7 %) были проведены у больных, перенесших первичную ЭВРМ в возрасте ≤ 35 лет ($p < 0,001$); 2) выполнением первичных и повторных ЭВРМ при ОКС в 50,9 и 57,7 % случаев соответственно; 3) клиническим профилем повторно госпитализированных, отягощенным ранее перенесенным ИМ в 38,5 % случаев, фракцией выброса ≤ 35 –40 % в 26,9 %, исходным диабетом в 30,8 %; 4) диаметром первично установленных стентов < 28 мм; 5) продолжаемым курением и приемом энергетических напитков у 34,1 и 23,8 % обследованных; б) сохраняющимся избыточным весом и ожирением у 23,8 и 19 % обследованных. Ведущий независимый предиктор – агрессивное течение атеросклероза и диабета у лиц ≤ 40 лет, обуславливающих: а) преждевременную дисфункцию стентов / венозных кондуитов; б) быстрый прогресс исходных стенозов 20–30 % просвета КА, вплоть до окклюзии; в) при сохранной проходимости стентов / кондуитов – поражение нативных и / или «защищенных» сосудов, дистально установленного стента / кондуита.

Заключение. Госпитальные исходы ЭВРМ у больных ≤ 40 лет нашей серии – отличные; отдаленные результаты и качество жизни – хорошие. Девятилетняя выживаемость соста-

вила 99,2 %; отдаленная летальность сердечного генеза – 0,8 %; стабильность результатов до 1, 2 и 3 лет наблюдения – 90,5, 84,1 и 81,7 % соответственно, до 5–9 лет – 79,4 %.

Активный образ жизни верифицирован у 74,6 % обследованных, щадящий – у 25,4 %, возврат к работе – у 86,5 %, сохранение семьи – у 88,1 %; транзиторные сексуальные нарушения эмоционального генеза отмечены у 28,6 %. Медикаментозную терапию и диетический режим питания соблюдали 83,3 и 27,8 % больных соответственно, продолжали курить и принимать энергетические напитки 34,1 и 23,8 % обследованных. Избыточный вес и ожирение сохранялись у 23,8 и 19 % пациентов.

Рецидив ИМ / стенокардии до 6–84 мес. наблюдения отмечен у 23 % обследованных, инсульт – у 1,6 %. Повторные ЭВРМ выполнены 20,6 % больных. Депрессию в связи с необходимостью повторного вмешательства отмечали 23 % обследованных, ввиду режима карантина (COVID-19) – 18,3 %; 6,3 % страдали паническими атаками, ожидая повторения ангинозных болей.

Предикторами повторных ЭВРМ и степени стабильности результатов являются: 1) возраст больных при первичной ЭВРМ ≤ 35 лет; 2) ОКС; 3) анамнез ИМ, фракция выброса ≤ 35 –40 %, диабет; 4) диаметр стентов < 28 мм; 5) продолжаемое курение и прием энергетических напитков; б) сохранение избыточного веса / ожирения. Ведущий предиктор у лиц ≤ 40 лет – агрессивность атеросклероза и диабета, способствующих: а) преждевременной дисфункции стентов; б) быстрому прогрессу стенозов 20–30 % просвета «защищенных» КА, вплоть до окклюзии; в) при сохранной проходимости стентов – поражению нативных и / или ранее «защищенных» сосудов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. De Carvalho Cantarelli M.J., Castello H.J.Jr., Goncalves R., Gioppato S., Navarro E., Guimaraes J.B.F., Ribeiro E.P., Maksud D., Vardi J.C.F. Percutaneous Coronary Intervention in Young Patients. Rev. Bras. Cardiol. Invasiva. 2014; 22 (4): 353–358. DOI: <https://doi.org/10.1590/0104-1843000000059>.
2. Konishi H., Miyauchi K., Kasai T., Tsuboi Sh., Ogita M., Naito R., Katoh Y., Okai I., Tamura H., Okazaki S., Daida H. Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (≤ 40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. J. Cardiology. 2014; 64 (3): 171–174. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.12.005>.

3. *Chua Su-Kiat, Hung Huei-Fong, Shyu Kou-Gi, Cheng Jun-Jack, Chiu Chiung-Zuan, Chang Che-Ming.* Acute ST-elevation Myocardial Infarction in Young Patients: 15 Years of Experience in a Single Center. *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (3): 140–148. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.20718>.
4. *Meliga E., De Benedictis M., Gagnor A., Belli R., Scrocca I., Lombardi P., Conrotto F., Aranzulla T., Varbella F. Conte M.R.* Long-term outcomes of percutaneous interventions with stent implantation in patients ≤ 40 years old. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (12): 1717–1721. DOI: <http://doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.400>.
5. *Feijo I.P., Schmidt M.M., David R.B., Martins J.M.P., Schmidt K.E., Gottscha IL.* Clinical profile and outcomes of primary percutaneous coronary intervention in young patients. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva.* 2015; 23 (1): 48–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbcj.2015.01.006>.
6. *Trzeciak P., Gierlotka M., Gasiior M., Lekston A., Zembala M., Polonski L.* After Acute Coronary Syndrome Treatment in Patients Aged < 40 Years of Age (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (2): 175–180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.024>.
7. *Чарышкин А.Л., Матвеева Л.В., Юдин А.Н.* Оценка эффективности чрескожных коронарных вмешательств у пациентов до 40 лет с ишемической болезнью сердца. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 3: 28–36. DOI: <https://doi.org/10.23648/UMBJ.2017.27.7073>.
8. *Han T., Wang Q., Yang H., Zhou S., Wang J., Jing J., Zhang T., Liu Y. Chen Y.* Risk factors for repeat percutaneous coronary intervention in young patients (≤ 45 years of age) with acute coronary syndrome. *Peer J.* 2019; 7: e6804. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.6804>.
9. *Cader F.A., Rahman A., Rahman M.A., Zaman Sh., Arefin M.M., Reza A.T., Matin M.A., Islam S., Afroz F., Jafor A.H.* Comparison of Short-term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention between Young Male and Female Patients with Acute Coronary Syndrome. *Bangladesh Heart Journal.* 2018; 33 (1): 1–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3329/bhj.v33i1.37015>.
10. *Patted S.V., Porwal S.C., Halkati P.C., Ambar S., Prasad M.R., Metgudmath V.B., Hesarur V., Konin R.S.* Comparison of Clinical profile and outcome between young (≤ 45 yrs) male and female patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention, a single center study. *Journal of Medical Science and Clinical Research.* 2017; 05 (02): 17919–17925. DOI: <https://dx.doi:10.18535/jmscr/v5i2.117>.
11. *Trzeciak P., Wozakowska-Kaplon B., Niedziela J., Gierlotka M., Hawranek M., Lekston A.* Comparison of In-hospital and 12- and 36-Month Outcomes After Acute Coronary Syndrome in Men Versus Women < 40 Years (from the PL-ACS Registry). *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (9): 1300–1305. DOI: <http://doi.10.1016/j.amjcard.2016.07.067>.
12. *Lansky A.J., Mehran R., Dangas G., Cristea E., Shirai K., Costa R., Costantini C., Tsuchiya Y., Carlier S., Mintz G., Cottin Y., Stone G., Moses J., Leon M.B.* Comparison of differences in outcome after percutaneous coronary intervention in men versus women < 40 years of age. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (7): 916–919. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.046>.
13. *Puricel S., Lehner C., Oberhänsli M., Rutz T., Togni M., Stadelmann M., Moschovitis A., Meir B., Wenaweser P., Windecker S., Stauffer J.C., Cook S.* Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years – aetiologies, baseline characteristics and long-term clinical outcome. *Swiss. Med. Wkly.* 2013; 143: w13816. DOI: <http://doi:10.4414/smw.2013.13816>.
14. *Trzeciak P., Desperak P., Ciślak A., Hawranek M., Gasiior M.* Clinical characteristics, and in-hospital and long-term outcomes of stable angina treatment in patients below and over 40 years of age (from the PRESAGE registry). *Kardiol. Pol.* 2018; 76 (1): 186–194. DOI: <https://doi.org/10.5603/kp.a2017.0200>.
15. *Bienert I.R.C., Ribeiro E.E., Kajita L.J., Perin M.A., Campos C.A.H., Trentin F., Lemos P.A.* Long-term prognosis in young patients with stable coronary disease: ten-year follow-up of percutaneous coronary intervention. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva.* 2012; 20 (2): 162–165. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S2179-83972012000200009>.
16. *Mukherjee D., Hsu A., Moliterno D.J., Lincoff A.M., Goormastic M., Topol E.J.* Risk factors for premature coronary artery disease and determinants of adverse outcomes after revascularization in patients $< \text{or} = 40$ years old. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (12): 1465–1467. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.062>.
17. *Kulik A.* Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention: what do the trials tell us? *Current Opinion in Cardiology.* 2017; 32 (6): 707–714. DOI: <http://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000458>.

18. Abdallah M.S., Wang K., Magnuson E.A., Osnabrugge R.L., Kappetein A.P., Morice M.C., Mohr F.A., Serruys P.W., Cohen D.J. Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *JACC*. 2017; 69 (16): 2039–2049. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.031>.
19. Cohen D.J., Hout B.V., Serruys P.W., Mohr F.W., Macaya C., Heijer P., Vrakking M.M., Wang K., Mahoney E.M., Audi S., Leadley K., Dawkins K.D., Kappetein A.P. Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1016–1026. DOI: <http://doi:10.1056/NEJMoa1001508>.
20. Gunn J., Kiviniemi T., Biancari F., Kajander O., Mäkikallio T., Eskola M., Iveskoski E., Korpilahti K., Wistbacka J.-O., Anttila V., Heikkinen J., Airaksinen J. Predictors of permanent work disability among ≤50-year-old patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2015; 41 (5): 460–466. DOI: <http://doi:10.5271/sjweh.3508>.
21. Абдуллаев Ф.З., Бабаев Н.М., Шихиева Л.С. Корреляция детерминант эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца в возрасте до 35 лет и 36–40 лет. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019; 61 (6): 519–524. DOI: <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-6-519-524>.
22. Абдуллаев Ф.З., Бабаев Н.М., Шихиева Л.С. Особенности поражения венечных артерий и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией моложе 40 лет. *Казанский медицинский журнал*. 2020; 101 (1): 18–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-18>.
23. Ellis C.J., French J.K., White H.D., Ormiston J.A., Whitlock R.M.L., Webster M.W.I. Results of percutaneous coronary angioplasty in patients <40 years of age. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82 (2): 135–139. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00318-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00318-X).

Поступила в редакцию 08.05.2020; принята 08.08.2020.

Авторский коллектив

Абдуллаев Фуад Зейналович – доктор медицинских наук, профессор, кардиохирург, главный научный сотрудник отделения хирургии сердца, Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева. AZ 1122, Азербайджан, г. Баку, ул. Шариф-заде, д. 196; e-mail: larisacardio@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9759-2871>.

Аббасов Фазиль Эйваз оглу – доктор медицинских наук, профессор, кардиохирург, руководитель отделения хирургии сердца, Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева. AZ 1122, Азербайджан, г. Баку, ул. Шариф-заде, д. 196; e-mail: fazilabbas50@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6867-8251>.

Бабаев Ниджат Максат оглу – младший научный сотрудник, кардиолог, Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева. AZ 1122, Азербайджан, г. Баку, ул. Шариф-заде, д. 196; e-mail: nicat.babayev666@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9936-7109>.

Шихиева Лариса Сабир гызы – кандидат медицинских наук, кардиолог, старший научный сотрудник, Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева. AZ 1122, Азербайджан, г. Баку, ул. Шариф-заде, д. 196; e-mail: larisacardio@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8479-989X>.

Амрахова Гюнай Арастун гызы – кардиохирург, Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева. AZ 1122, Азербайджан, г. Баку, ул. Шариф-заде, д. 196; e-mail: dr.gunayemrahova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1738-2311>.

Образец цитирования

Абдуллаев Ф.З., Аббасов Ф.Э., Бабаев Н.М., Шихиева Л.С., Амрахова Г.А. Исходы эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и последующее качество жизни у больных моложе 40 лет. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 44–57. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-44-57.

RESULTS OF ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION AND QUALITY OF LIFE IN SUCH PATIENTS AGED UNDER 40

F.Z. Abdullaev, F.E. Abbasov, N.M. Babaev, L.S. Shikhieva, G.A. Amrakhova

M.A. Topchubashov Scientific and Surgical Center, Baku, Azerbaijan

The aim of the paper is to correlate the results of endovascular myocardial revascularization (EMR) in patients under 40 years of age with acute coronary syndrome (ACS) / stable angina, primary EMR age $\leq 35/36-40$ and stent diameter.

Materials and Methods. The authors examined 208 patients (24–40 years of age) with coronary artery disease: 157 patients (75.5 %) aged 36–40; 51 patients (24.5 %) aged ≤ 35 . All in all, 165 (79.3 %) patients underwent EMR; 32 patients (15.4 %) underwent coronary artery bypass grafting; 11 patients (5.3 %) refused medical intervention. EMR results and the quality of life were studied in 126 patients (76.4 %) at 10–107 months of observation (62.5 ± 2.6 months).

Results. 84 patients with ACS (50.9 %) and 81 patients with stable angina (49.1 %) underwent EMR. There were no any peri-procedural complications. The authors observed 0 % hospital and 30-day mortality. The survival rate of patients for the period up to 9 years was 99.2 %; long-term mortality was 0.8 %; the constancy of results up to 1, 2 and 3 years of follow-up was 90.5 %, 84.1 % and 81.7 %, respectively, and up to 5–9 years it was 79.4 %. An active lifestyle was verified in 74.6 % of patients; a sparing lifestyle was observed in 25.4 %; 86.5 %, of patients returned to work; transient sexual disorders were found in 28.6 % of patients. 83.3 % and 27.8 % of patients kept to drug therapy and dietary regimen. 34.1 % and 23.8 % of patients kept smoking and taking power drinks; overweight and obesity were observed in 23.8 % and 19 % of patients. Recurrent myocardial infarction (MI) / angina was verified in 23 % of patients; 20.6 % of patients underwent second EMR. 23 % of patients got depressed due to recurrent myocardial infarction / angina, while 18.3 % of patients were down due to the quarantine (COVID-19); 6.3 % suffered from panic attacks, for fear of recurrent anginous pain.

Conclusion. Predictors of recurrent EMR and stability of results were: 1) ACS; 2) patients' age (≤ 35); 3) history of MI, ejection fraction $\leq 35-40$ %, diabetes; 4) stent diameter (< 28 mm); 5) smoking and taking power drinks. The leading predictor was the aggressiveness of atherosclerosis and diabetes in persons under 40, causing: a) early stent dysfunction; b) native and "protected" coronary vessels damage in case of intact stents patency.

Keywords: ischemic heart disease, young patients, risk profile, semiotics of coronary arteries, endovascular myocardial revascularization, quality of life.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. De Carvalho Cantarelli M.J., Castello H.J.Jr., Goncalves R., Gioppato S., Navarro E., Guimaraes J.B.F., Ribeiro E.P., Maksud D., Vardi J.C.F. Percutaneous Coronary Intervention in Young Patients. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva*. 2014; 22 (4): 353–358. DOI: <https://doi.org/10.1590/0104-1843000000059>.
2. Konishi H., Miyauchi K., Kasai T., Tsuboi Sh., Ogita M., Naito R., Katoh Y., Okai I., Tamura H., Okazaki S., Daida H. Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (≤ 40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. *J. Cardiology*. 2014; 64 (3): 171–174. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.12.005>.
3. Chua Su-Kiat, Hung Huei-Fong, Shyu Kou-Gi, Cheng Jun-Jack, Chiu Chiung-Zuan, Chang Che-Ming. Acute ST-elevation Myocardial Infarction in Young Patients: 15 Years of Experience in a Single Center. *Clin. Cardiol*. 2010; 33 (3): 140–148. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.20718>.
4. Meliga E., De Benedictis M., Gagnor A., Belli R., Scrocca I., Lombardi P., Conrotto F., Aranzulla T., Varbella F. Conte M.R. Long-term outcomes of percutaneous interventions with stent implantation in patients ≤ 40 years old. *Am. J. Cardiol*. 2012; 109 (12): 1717–1721. DOI: <http://doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.400>.
5. Feijo I.P., Schmidt M.M., David R.B., Martins J.M.P., Schmidt K.E., Gottscha IL. Clinical profile and outcomes of primary percutaneous coronary intervention in young patients. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva*. 2015; 23 (1): 48–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbc.2015.01.006>.

6. Trzeciak P., Gierlotka M., Gasior M., Lekston A., Zembala M., Polonski L. After Acute Coronary Syndrome Treatment in Patients Aged <40 Years of Age (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (2): 175–180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.024>.
7. Charyshkin A.L., Matveeva L.V., Yudin A.N. Otsenka effektivnosti chreskoznykh koronarnykh vmeshtatel'stv u patsientov do 40 let s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Assessment of effectiveness of percutaneous coronary interventions in patients under 40 with coronary heart disease]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2017; 3: 28–36. DOI: <https://doi.org/10.23648/UMBJ.2017.27.7073> (in Russian).
8. Han T., Wang Q., Yang H., Zhou S., Wang J., Jing J., Zhang T., Liu Y. Chen Y. Risk factors for repeat percutaneous coronary intervention in young patients (≤ 45 years of age) with acute coronary syndrome. *Peer J.* 2019; 7: e6804. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.6804>.
9. Cader F.A., Rahman A., Rahman M.A., Zaman Sh., Arefin M.M., Reza A.T., Matin M.A., Islam S., Afroz F., Jafor A.H. Comparison of Short-term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention between Young Male and Female Patients with Acute Coronary Syndrome. *Bangladesh Heart Journal.* 2018; 33 (1): 1–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3329/bhj.v33i1.37015>.
10. Patted S.V., Porwal S.C., Halkati P.C., Ambar S., Prasad M.R., Metgudmath V.B., Hesarur V., Konin R.S. Comparison of Clinical profile and outcome between young (≤ 45 yrs) male and female patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention, a single center study. *Journal of Medical Science and Clinical Research.* 2017; 05 (02): 17919–17925. DOI: <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v5i2.117>.
11. Trzeciak P., Wozakowska-Kaplon B., Niedziela J., Gierlotka M., Hawranek M., Lekston A. Comparison of In-hospital and 12- and 36-Month Outcomes After Acute Coronary Syndrome in Men Versus Women <40 Years (from the PL-ACS Registry). *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (9): 1300–1305. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.07.067>.
12. Lansky A.J., Mehran R., Dangas G., Cristea E., Shirai K., Costa R., Costantini C., Tsuchiya Y., Carlier S., Mintz G., Cottin Y., Stone G., Moses J., Leon M.B. Comparison of differences in outcome after percutaneous coronary intervention in men versus women <40 years of age. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93 (7): 916–919. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.046>.
13. Puricel S., Lehner C., Oberhänsli M., Rutz T., Togni M., Stadelmann M., Moschovitis A., Meir B., Wenaweser P., Windecker S., Stauffer J.C., Cook S. Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years – aetiologies, baseline characteristics and long-term clinical outcome. *Swiss. Med. Wkly.* 2013; 143: w13816. DOI: <http://doi.org/10.4414/smw.2013.13816>.
14. Trzeciak P., Desperak P., Ciślak A., Hawranek M., Gasior M. Clinical characteristics, and in-hospital and long-term outcomes of stable angina treatment in patients below and over 40 years of age (from the PRESAGE registry). *Kardiol. Pol.* 2018; 76 (1): 186–194. DOI: <https://doi.org/10.5603/kp.a2017.0200>.
15. Bienert I.R.C., Ribeiro E.E., Kajita L.J., Perin M.A., Campos C.A.H., Trentin F., Lemos P.A. Long-term prognosis in young patients with stable coronary disease: ten-year follow-up of percutaneous coronary intervention. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva.* 2012; 20 (2): 162–165. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S2179-83972012000200009>.
16. Mukherjee D., Hsu A., Moliterno D.J., Lincoff A.M., Goormastic M., Topol E.J. Risk factors for premature coronary artery disease and determinants of adverse outcomes after revascularization in patients < or =40 years old. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92 (12): 1465–1467. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.062>.
17. Kulik A. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention: what do the trials tell us? *Current Opinion in Cardiology.* 2017; 32 (6): 707–714. DOI: <http://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000458>.
18. Abdallah M.S., Wang K., Magnuson E.A., Osnabrugge R.L., Kappetein A.P., Morice M.C., Mohr F.A., Serruys P.W., Cohen D.J. Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *JACC.* 2017; 69 (16): 2039–2049. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.031>.
19. Cohen D.J., Hout B.V., Serruys P.W., Mohr F.W., Macaya C., Heijer P., Vrakking M.M., Wang K., Mahoney E.M., Audi S., Leadley K., Dawkins K.D., Kappetein A.P. Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1016–1026. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1001508>.
20. Gunn J., Kiviniemi T., Biancari F., Kajander O., Mäkikallio T., Eskola M., Ilveskoski E., Korpilahti K., Wistbacka J.-O., Anttila V., Heikkinen J., Airaksinen J. Predictors of permanent work disability among ≤ 50 -year-old patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2015; 41 (5): 460–466. DOI: <http://doi.org/10.5271/sjweh.3508>.

21. Abdullaev F.Z., Babaev N.M., Shikhieva L.S. Korrelyatsiya determinant endovaskulyarnoy revaskulyarizatsii miokarda u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa v vozraste do 35 let i 36–40 let [Features in demography and endovascular revascularization of the myocardium in patients with coronary artery disease younger 35 vs. 36–40 years of age]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2019; 61 (6): 519–524. DOI: <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-6-519-524> (in Russian).
22. Abdullaev F.Z., Babaev N.M., Shikhieva L.S. Osobennosti porazheniya venechnykh arteriy i endovaskulyarnoy revaskulyarizatsii miokarda u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom i stabil'noy stenokardiey molozhe 40 let [Features of coronary artery patterns in percutaneous coronary infection in patients under 40 with acute coronary syndrome and stable angina]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 101 (1): 18–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-18> (in Russian).
23. Ellis C.J., French J.K., White H.D., Ormiston J.A., Whitlock R.M.L., Webster M.W.I. Results of percutaneous coronary angioplasty in patients <40 years of age. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82 (2): 135–139. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00318-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00318-X).

Received 08 May 2020; accepted 08 August 2020.

Information about the authors

Abdullaev Fuad Zeynalovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Cardiac Surgeon, Chief Researcher, Department of Heart Surgery, M.A. Topchubashov Scientific and Surgical Center. AZ 1122, Azerbaijan, Baku, Sharif-zade Street, 196; e-mail: larisacardio@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9759-2871>.

Abbasov Fazil' Eyvaz oglu, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Cardiac Surgeon, Head of the Department of Heart Surgery, M.A. Topchubashov Scientific and Surgical Center. AZ 1122, Azerbaijan, Baku, Sharif-zade Street, 196; e-mail: fazilabbas50@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6867-8251>.

Babaev Nidzhat Maksad oglu, Junior Researcher, Cardiologist, M.A. Topchubashov Scientific and Surgical Center. AZ 1122, Azerbaijan, Baku, Sharif-zade Street, 196; e-mail: nicat.babayev666@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9936-7109>.

Shikhieva Larisa Sabir gyzy, Candidate of Sciences (Medicine), Cardiologist, Senior Researcher, M.A. Topchubashov Scientific and Surgical Center. AZ 1122, Azerbaijan, Baku, Sharif-zade Street, 196; e-mail: larisacardio@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8479-989X>.

Amrakhova Gyunay Arastun gyzy, Cardiac Surgeon, M.A. Topchubashov Scientific and Surgical Center. AZ 1122, Azerbaijan, Baku, Sharif-zade Street, 196; e-mail: dr.gunayemrahova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1738-2311>.

For citation

Abdullaev F.Z., Abbasov F.E., Babaev N.M., Shikhieva L.S., Amrakhova G.A. Iskhody endovaskulyarnoy revaskulyarizatsii miokarda i posleduyushchee kachestvo zhizni u bol'nykh molozhe 40 let [Results of endovascular myocardial revascularization and quality of life in such patients aged under 40]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 44–57. DOI: [10.34014/2227-1848-2020-3-44-57](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2020-3-44-57) (in Russian).

УДК 616.831-005.1-036-07-084

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-58-69

ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНСУЛЬТА НА РИСК РАЗВИТИЯ СМЕРТЕЛЬНОГО ИСХОДА ПО ДАННЫМ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА

А.А. Быкова¹, В.М. Алифирова², Н.Г. Бразовская²

¹ ГБУЗ «Городская поликлиника № 3» г. о. Нальчик Министерства здравоохранения
Кабардино-Балкарской Республики, г. Нальчик, Россия;

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Цель – изучение клинических особенностей инсульта и их влияния на риск развития смертельного исхода по данным госпитального регистра в г. Нальчик.

Материалы и методы. В работе выполнено обобщение и проведен статистический анализ клинических особенностей пациентов первичного сосудистого отделения городской клинической больницы № 1 и Регионального сосудистого центра Республиканской клинической больницы г. Нальчик Кабардино-Балкарской Республики по данным за 2016–2017 гг.

Результаты. Статистический анализ 779 госпитализированных показал, что в 89,3 % (696 чел.) случаев имеют место ишемические инсульты, в 9,4 % (73 чел.) – внутримозговое кровоизлияние, 1,3 % (10 чел.) пациентов поступили с субарахноидальным кровоизлиянием. Доля обследованных мужчин составила 49,8 %, женщин – 50,2 %. Средний возраст мужчин – 66,20±10,53 года, женщин – 75,00±10,53 года. В структуре заболеваемости инсультом значительно преобладали больные возрастной группы 60–74 лет (42,3 % случаев). По общепринятой классификации TOAST патогенетические подтипы ишемических инсультов распределены следующим образом: атеротромботические – 53,7 % (n=374), кардиоэмболические – 35,9 % (n=250), лакунарные – 9,9 % (n=69), гемодинамические – 0,4 % (n=3). Установлено, что у каждого второго больного с ишемическим инсультом очаг локализовался в бассейне средней мозговой артерии (73,8 %).

Динамика госпитальной летальности при ишемическом инсульте составила 10,6 % в 2016 г. и 13,1 % в 2017 г.; при внутримозговом кровоизлиянии – 32,1 и 26,1 % соответственно, при субарахноидальном кровоизлиянии – 37,5 и 50,0 % соответственно. Статистической закономерности различий в приведенных показателях в разные годы исследований не выявлено.

Выводы. Проведенные исследования показали, что наиболее часто инсульт встречался у лиц пожилого и старческого возраста. Значительно преобладали среднетяжелые и тяжелые инсульты (37,8 и 59,4 % соответственно), преимущественно оказывающие влияние на риск смертельного исхода.

Ключевые слова: инсульт, клинические особенности, госпитальный регистр.

Введение. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является мультифакториальным заболеванием и обуславливает высокую смертность и инвалидизацию населения. По данным опубликованных работ [1, 2], количество общих смертей от инсульта находится на втором месте, на первом в качестве неблагоприятного исхода выступает кардиальная патология. Распространенность инсульта у лиц трудоспособного возраста до 65 лет значительно повышает затраты бюджета здравоохранения. Согласно многочисленным исследованиям, в структуре ОНМК преобладают ишемические инсульты (ИИ), доля которых составляет 80 %. К концу пер-

вого года от момента развития инсульта у 2 % пациентов развивается повторный инсульт, а к концу пятого года с момента ОНМК – у 20 %. Повторный инсульт повышает показатель смертности в 1,5 раза. Профилактика инсульта направлена на снижение показателей заболеваемости, смертности и инвалидизации [3–6].

По данным статистического анализа установлено, что 25 % лиц молодого возраста (25–44 года) находится в группе риска по инсульту, а у пятой части имеются признаки атеросклероза [7]. Считается, что основной мишенью инсульта являются возрастные группы пожилого и старческого возраста [8].

По многим литературным данным, частота возникновения инсультов составляет около 200 случаев 100 тыс. чел. в год (от 100 до 700), в России ежегодно отмечается колебание этих цифр от 350 до 530 на 100 тыс. населения. За последние 40 лет в странах с высоким уровнем дохода наблюдается увеличение заболеваемости инсультом на 42 %, а со средним и низким уровнями – более чем на 100 % [5].

Встречаемость инсульта в отдельных регионах России разная, в некоторых из них инсульт встречается чаще, чем инфаркт миокарда. Самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Нижнекамске (5,6 %) и Иркутской области (3,7 %), низкие – в Республике Дагестан (2,1 %), Оренбургской области (2,22 %) [9].

Ежегодно в мире инсультом заболевают около 15 млн чел., из них от 5,6 до 6,6 млн лиц впервые; данная патология уносит 4,56 млн жизней [10].

Результаты анализа структуры общей смертности, проведенного НЦ неврологии РАМН в 1998 г., показали, что по уровню смертности цереброваскулярные болезни стоят на втором месте (21,4 %), уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям (25,7 %) и опережая онкопатологию (14,7 %). Показатель распространенности составляет 279,3 случая на 100 тыс. населения [3].

Последствия инсульта носят отрицательный характер: это либо инвалидизация больного, либо летальный исход. Данные, которые приводит Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, подтверждают, что более 30 % пациентов, избежавших смерти, нуждаются в уходе посторонних людей, более 20 % пациентов полностью зависимы от окружающих, лишь 2 % больных остаются трудоспособными. Установлено, что в последние десятилетия число зарегистрированных летальных исходов от инсульта составило 6 млн, а 80 % среди 15 млн выживших остались инвалидами [2, 11, 12].

В России имеется целая сеть сосудистых отделений, оказывающих помощь больным с инсультом. Все они оснащены современным оборудованием, что решает проблему в целом. Ведется эпидемиологический мониторинг по

программе «Госпитальный регистр». В структуру лечебно-диагностического процесса включены новые методы диагностики и лечения, вторичная профилактика и ранняя реабилитация инсульта. По данным многочисленных исследований, в развитых странах и в странах с низким уровнем дохода на душу населения значительно отличаются методы профилактики факторов риска инсультов и борьбы с ними. Это связано с тем, что в «бедных» странах экономическая ситуация не позволяет использовать в полной мере дорогостоящие подходы к профилактике инсультов, а также следовать рекомендациям, разработанным авторитетными международными организациями. Таким образом, в странах со средним и низким доходом хуже оказывают помощь больным с инсультом. По данным ВОЗ, разработаны популяционные мероприятия, направленные на борьбу с табакокурением, употреблением соленой и жирной пищи, малоподвижным образом жизни, а также меры по первичной профилактике кардиоваскулярной патологии, образовательные программы, включающие организацию первичной медицинской помощи и реабилитации [2].

В связи с ранней смертностью и высокой инвалидизацией выживших пациентов лечение и диагностика инсульта требуют больших финансовых затрат [13]. В развитых странах эта сумма достигает 4 % бюджета здравоохранения. Во Франции стоимость одного законченного случая оказания стационарной помощи больному ИИ составляет 2967 евро, а больному с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК) – 3483 евро.

В острой фазе примерно 81 % пациентов получают лечение в палатах интенсивной терапии [2]. В Германии средняя длительность пребывания пациента с инсультом в блоке интенсивной терапии составляет 3 дня. По сравнению с лечением в обычной палате круглосуточного наблюдения в острой фазе инсульта отмечено увеличение затрат на 30 % [14, 15].

В России прямые затраты на лечение инсульта достигают 63,4 млрд рублей. В ВВП страны на раннюю смертность, инвалидизацию, временную нетрудоспособность прямые расходы составляют около 304 млрд рублей [16–20].

Цель исследования. Изучение клинических особенностей инсульта и их влияния на риск развития смертельного исхода по данным госпитального регистра в г. Нальчик.

Материалы и методы. С использованием сведений госпитального регистра в г. Нальчик проводилось проспективное исследование пациентов с инсультом в период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г. В работе использована выборка данных текущей регистрации случаев инсульта у лиц старше 25 лет в двухлетний период, госпитализированных в первичное сосудистое отделение ГКБ № 1 и в Региональный сосудистый центр Республиканской клинической больницы.

Наблюдение за пациентами выполнялось в течение 28 дней госпитализации, оценка состояния проводилась при поступлении и при выписке. Для оценки общемозговой симптоматики использовалась шкала комы Глазго (ШКГ), оценка тяжести неврологической симптоматики и ее степени проводилась по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), оценка утраченных функций в результате инсульта осуществлялась по шкале Рэнкин (modified Rankin Scale – mRS).

В работе применялись описательные и аналитические клинико-эпидемиологические методы исследований. К примеру, в течение двух

календарных лет с использованием метода госпитального регистра были изучены клинические проявления инсульта и их влияние на его исход. Частотным методом проведены исследования неврологических симптомов и синдромов инсульта в когорте больных, которые были сформированы в регистре. Проанализировано влияние основных клинических проявлений на точность прогноза выживаемости.

Результаты и обсуждение. В исследование вошло 779 пациентов разного пола и возраста (от 25 до 75 лет и старше), перенесших ОНМК с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г., из них ИИ – 89,3 % (n=696), ВМК – 9,4 % (n=73), субарахноидальное кровоизлияние (САК) – 1,3 % (n=10). Мужчины составили 49,8 % (n=388), женщины – 50,2 % (n=391). Распределение больных по возрастным группам осуществлялось в соответствии с критериями ВОЗ: 1-я группа – молодой возраст (25–44 года), 2-я группа – средний возраст (45–59 лет), 3-я группа – пожилой возраст (60–74 года), 4-я группа – старческий возраст (75–90 лет), 5-я группа – долгожители (91 год и более) (табл. 1).

При сравнении групп умерших и выживших разных возрастных групп полученные различия являются статистически значимыми ($\chi^2=12,158$, $p=0,21$) (табл. 2).

Таблица 1
Table 1

**Распределение больных по возрастной группе ВОЗ
(в абсолютных и относительных цифрах)**

Distribution of patients by WHO age group (in absolute and relative numbers)

Возрастная группа по ВОЗ WHO Age Group	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %
Молодой, 25–44 года Young, 25–44 years of age	13	1,7
Средний, 45–59 лет Middle, 45–59 years of age	117	15,1
Пожилой, 60–74 года Elderly, 60–74 years of age	330	42,3
Старческий, 75–90 лет Senile, 75–90 years of age	309	39,6
Долгожители, 91 год и более Long-livers, 91 years of age and more	10	1,3
Всего Total	779	100,0

Таблица 2
Table 2Сравнение выживших и умерших разных возрастных групп по ВОЗ
Comparison of survived and deceased in different age groups according to WHO

Возрастная группа по ВОЗ WHO Age Group	Выжившие Survived		Умершие Deceased		Всего Total	
	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %
Молодой, 25–44 года Young, 25–44 years of age	13	1,9	0	0,0	13	1,7
Средний, 45–59 лет Middle, 45–59 years of age	108	16,2	9	8,4	117	15,1
Пожилой, 60–74 года Elderly, 60–74 years of age	289	42,9	41	38,3	330	42,3
Старческий, 75–90 лет Senile, 75–90 years of age	255	37,9	54	50,5	309	39,6
Долгожители, 91 год и более Long-livers, 91 years of age and more	7	1,0	3	2,8	10	1,3

По общепринятой классификации TOAST патогенетические подтипы ишемических инсультов распределены следующим образом: атеротромботические – 53,7 % (n=374), кардиоэмболические – 35,9 % (n=250), лакунарные – 9,9 % (n=69), инсульт другой установленной этиологии – 0,4 % (n=3). Установлено, что у каждого второго больного с ИИ очаг локализовался в бассейне средней мозговой артерии (СМА) – 73,8 %. Госпитальная летальность при ИИ составила 10,6 % в 2016 г. и 13,1 % в 2017 г.; при ВМК – 32,1 и 26,1 % соответственно, при САК – 37,5 и 50,0 % соответственно. Статисти-

ческой закономерности различий в приведенных показателях в разные годы исследований не выявлено. При выявлении ВМК и САК у больного госпитализация осуществлялась в нейрохирургическое отделение Республиканской клинической больницы, чем обусловлен показатель низкой летальности.

При оценке сроков госпитализации у выживших и умерших установлено, что в первые сутки умерло 17,8 % больных, на 2–7-й день – 48,6 %, на 8–20-й день – 26,8 %, 21-й день и позже – 7,5 %, различия являются статистически значимыми ($\chi^2=713,204$, $p<0,001$) (табл. 3).

Таблица 3
Table 3Сроки госпитализации
Duration of hospitalization

Сроки госпитализации Duration of Hospitalization	Исход на 28-й день Outcome (on the 28 th day)			
	Выжившие Survived		Умершие Deceased	
	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %
0–1 день Day 0–1	0	0,0	19	17,8
2–7 дней Day 2–7	0	0,0	52	48,6
8–20 дней Day 8–20	0	0,0	28	26,8
21 день и более Day 21 and beyond	672	100,0	8	7,5
Всего Total	672	100,0	107	100,0

Проведенная оценка степени нарушения сознания по ШКГ дала следующие результаты. При ИИ 79,9 % больных имели незначительные расстройства сознания (14–15 баллов), 18,2 % – умеренно выраженные и выраженные нарушения сознания (9–13 баллов), 1,9 % находились в коматозном состоянии (8 баллов и менее). При ВМК 63,5 % заболевших имели легкие расстройства сознания, 36,5 % – выраженные нарушения, коматозного состояния не было ни у одного пациента. При САК 80,0 % больных имели легкие нарушения, 20,0 % – выраженные. Проведенный расчет статистической значимости по крите-

рию Пирсона показал, что по характеру распределения пациентов в зависимости от балла по ШКГ различия между подгруппами являются значимыми ($\chi^2=21,9$, $p<0,0001$).

При сравнительной оценке нарушений сознания по ШКГ у выживших и умерших установлено, что глубина расстройств сознания влияет на риск развития смертельного исхода. Полученные результаты статистически значимы ($\chi^2=129,251$, $p<0,001$) (табл. 4).

На основании опроса самого пациента и/или его родственников ретроспективно проводили оценку степени инвалидизации по mRS до и после инсульта (табл. 5).

Таблица 4
Table 4Сравнительная оценка нарушений сознания по шкале комы Глазго у выживших и умерших
Comparative assessment of impaired consciousness on Glasgow Coma Scale for survived and deceased

Шкала комы Глазго, баллов Glasgow Coma Scale, points	Выжившие Survived		Умершие Deceased	
	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %
14–15	571	85,0	39	36,4
9–13	92	13,2	64	69,8
≤8	9	1,3	4	3,7

Таблица 5
Table 5Ретроспективная оценка до и после инсульта по шкале Рэнкин
Retrospective assessment before and after stroke according to Rankin Stroke Scale

Шкала Рэнкин, баллов Rankin Stroke Scale, points	До инсульта Before the stroke		После инсульта After a stroke	
	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %
0	381	49,0	48	6,2
1	221	28,3	139	17,8
2	82	10,5	124	15,9
3	80	10,3	147	18,8
4	12	1,5	137	20,1
5	3	0,4	57	17,4
6 (смерть больного) 6 (patient's death)	-	-	107	13,7
Всего Total	779	100,0	779	100,0

Оценку неврологического статуса проводили по шкале NIHSS на момент госпитализации и по окончании острого периода (на 28-й день). На момент госпитализации 21,3 % заболевших имели легкий инсульт (1–4 балла),

54,9 % – среднетяжелый (5–15 баллов), 13,7 % – тяжелый (16–20 баллов), 10,0 % – крайне тяжелый (табл. 6). Проведенная оценка соответствует данным различных литературных источников [1, 2, 4].

Таблица 6
Table 6Результаты оценки неврологического статуса пациентов
по шкале NIHSS на момент госпитализации (n=779)Assessment results of patient's neurological status
according to NIHSS Scale during hospitalization (n=779)

Шкала NIHSS, баллов NIHSS Scale, points	Выжившие Survived		Умершие Deceased		Итого Total	
	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %
1 гр. – 1–4 Group 1 – 1–4	166	24,7	0	0,0	166	21,3
2 гр. – 5–15 Group 2 – 5–15	406	60,3	22	20,6	428	54,9
3 гр. – 16–20 Group 3 – 16–20	59	8,8	48	44,9	107	13,7
4 гр. – 21 и более Group 4 – 21 and more	40	6,1	27	34,6	78	10,0
Итого Total	672	100,0	107	100,0	779	100,0

Различия между выжившими и умершими во всех группах являлись статистически значимыми ($\chi^2=215,752$, $p<0,0001$).

По шкале NIHSS оценили неврологический статус у выживших на 28-й день заболевания. Доля полностью выздоровевших паци-

ентов составила 22,0 %, у 35,4 % диагностирован легкий инсульт, у 36,8 % – среднетяжелый, у 5,5 % – тяжелый, у 0,3 % – крайне тяжелый (табл. 7). Показатель χ^2 Пирсона статистически не вычислялся, так как исход на 28-й день является константой.

Таблица 7
Table 7

Результаты оценки неврологического статуса пациента по шкале NIHSS на момент выписки

Assessment results of patient's neurological status according to NIHSS Scale at discharge

Шкала NIHSS, баллов NIHSS Scale, points	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %
0	148	22,0
1 гр. – 1–4 Group 1 – 1–4	237	35,4
2 гр. – 5–15 Group 2 – 5–15	248	36,8
3 гр. – 16–20 Group 3 – 16–20	37	5,5
4 гр. – 21 и более Group 4 – 21 and more	2	0,3
Всего Total	672	100,0

Было подтверждено, что в группе выживших пациентов в 26,7 % случаев наблюдался легкий инсульт, в 61,2 % – среднетяжелый. В группе умерших пациентов в 41,5 % случаев наблюдался среднетяжелый инсульт, а в 34,1 % – тяжелый инсульт. Таким образом, в группе выживших пациентов преобладали инсульты в легкой и среднетяжелой форме (87,9 %), а в группе умерших пациентов – в среднетяжелой и тяжелой форме (75,6 %), что соответствует литературным данным [1, 7, 11]. Статистическое сравнение групп выживших и умерших пациентов по характеру распределения частот методом Пирсона выявило существенные различия ($\chi^2=190,791$, $p<0,0001$), которые также распространялись и на подгруппы.

При анализе данных, полученных в момент госпитализации пациентов с ВМК, было

констатировано, что легкий инсульт встречался у 2,7 % больных, у 37,8 % инсульт был в среднетяжелой форме, а у 40,5 % – в тяжелой, 18,9 % пациентов имели крайне тяжелую форму инсульта. Между группами выживших и умерших по характеру распределения частот имелись статистически значимые различия ($\chi^2=12,218$, $p<0,0001$), которые распространялись на все подгруппы (табл. 8).

У больных с САК при поступлении наиболее часто наблюдались среднетяжелые (40 %) и тяжелые (40 %) инсульты, крайне тяжелый инсульт имел место в 20 % случаев. Между группами выживших и умерших пациентов статистически значимые различия не обнаружены, что обусловлено малочисленностью статистической выборки подгрупп.

Таблица 8
Table 8

Сравнительная оценка неврологического статуса по шкале NIHSS при поступлении в стационар у выживших и умерших больных с ВМК (n=73)
Comparative assessment of neurological status according to NIHSS Scale at admission for survived and deceased patients with intracerebral hemorrhage (n=73)

Шкала NIHSS, баллов NIHSS Score, points	Выжившие Survived		Умершие Deceased		Итого Total	
	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %	Абсолютные значения, чел. Absolute Value, n	Относительные значения, % Relative Value, %
1 гр. – 1–4 Group 1 – 1–4	2	3,8	0	0,0	2	2,7
2 гр. – 5–15 Group 2 – 5–15	26	49,1	2	9,5	28	37,8
3 гр. – 16–20 Group 3 – 16–20	17	34,0	12	57,1	29	40,5
4 гр. – 21 и более Group 4 – 21 and more	7	13,2	7	33,1	14	18,9
Всего Total	52	100,0	21	100,0	73	100,0

Заключение. Таким образом, проведенные исследования влияния клинических особенностей инсульта на риск развития смертельного исхода по данным госпитального регистра с применением методов статистического анализа показали, что наиболее часто инсульт встречался у лиц пожилого и старческого возраста. Сравнительный анализ групп выживших и умерших пациентов позволил

выявить значительное преобладание среднетяжелых и тяжелых инсультов (37,8 и 59,4 % соответственно), преимущественно оказывающих влияние на риск смертельного исхода. Показатель низкой летальности инсульта обусловлен тем, что при выявлении ВМК и САК госпитализация осуществляется в нейрохирургическое отделение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Карпова Е.Н., Муравьев К.А., Муравьева В.Н., Карпов С.М., Шевченко П.П., Вышлова И.А., Долгова И.Н., Хатуаева А.А. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта. Современные проблемы науки и образования. 2015; 14: 441.
2. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 5: 4–10.
3. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко, Попов С.В., Ревивили А.Ш., Шубик Ю.В., Явлов И.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. М.; 2012. 11.
4. Lindgarden A. Srtroke genetic: a review and update. J. Stroke. 2014; 16 (3): 114–123.
5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D., Schwamm L.H., Wilson J.A. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. Stroke. 2014; 45: 2160–2246.

6. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционного регистров 2009–2012. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (6): 63–69.
7. Мякотных В.С., Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А., Соловьев Р.В., Березина Д.А., Боровкова Т.А., Мякотных К.В. Клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у представителей разного пола и возраста. Успехи геронтологии. 2015; 28 (3): 484–492.
8. Скоромец А.А., Вознюк И.А., Белинская С.А., Берестов С.А., Голиков К.В., Дуданов И.П., Жуков В.А., Засухина Т.Н., Заславский Л.Г., Иванова О.М., Ильина О.М., Кабушка Я.С., Ковальчук В.В., Козлова Г.А., Колесниченко И.П., Краснова А.П., Лаврова Т.А., Матвеев Н.В., Мельникова Е.Н., Назаров А.П., Николайчук Е.Г., Охотникова А.А., Привалова М.А., Провоторов В.А., Прокофьева А.А., Рошковская Л.В., Сарана А.М., Семнова Г.М., Скоромец Т.А., Смолко Д.Г., Сорокумов В.А., Шабалина И.Г., Харитоновна Х.М. Система помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в Санкт-Петербурге. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 8: 400–403.
9. Магомаев М.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика мозгового инсульта в Республике Дагестан (по данным популяционного регистра): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015.
10. Norrving B. The burden of post – Stroke disabilities. International Journal of Stroke. 2010; 5 (2): 25.
11. Norrving B., Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. Neurology. 2013; 80 (3): 5–12.
12. Проничева И.И. Опыт проведения акций по профилактике инсульта среди населения Воронежской области. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 8: 397–398.
13. Кулеш С.М. Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности. Гродно: ГрМУ; 2012.
14. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, European Society of Cardiology. Brussels; 2012: 129. URL: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf> (дата обращения: 12.12.2019).
15. Васильченко Н.И. Дифференциальная оценка реабилитационного потенциала и программы реабилитации пациентов, перенесших мозговой инсульт. Минск: БелМАПО; 2016.
16. Васильченко Н.И. Оценка психологической составляющей реабилитационного потенциала у пациентов с мозговым инсультом. Укр. Вісн. Мед-соц. експертизи. 2015; 3: 6–22.
17. Домбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. Биомаркеры церебральной ишемии. СПб.: ООО «ИПК КОСТА»; 2013. 336.
18. Ovbiagele B., Goldstein L.B., Higashida R.T., Ovbiagele B. Forecasting the Future of Stroke in the United States. Stroke. 2013; 44: 2361–2375.
19. Комплекс мероприятий по профилактике, диагностике и лечению больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации: федеральная программа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2007; 7–24.
20. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика первичных и повторных ишемических инсультов: роль антиагрегационной терапии. Consilium Medicum. 2014; 10: 53–56.

Поступила в редакцию 22.04.2020; принята 16.07.2020.

Авторский коллектив

Быкова Алена Аслановна – врач-невролог, ГБУЗ «Городская поликлиника № 3» г.о. Нальчик Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, г. Нальчик. 360000, Россия, г. Нальчик, пр. им. Шогенцукова, 40; аспирант, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alena.bykova.2016@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8814>.

Алифирова Валентина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; e-mail: v_alifirova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>.

Бразовская Наталия Георгиевна – кандидат медицинских наук, декан факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; e-mail: brang@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0706-9735>.

Образец цитирования

Быкова А.А., Алифировва В.М., Бразовская Н.Г. Влияние клинических особенностей инсульта на риск развития смертельного исхода по данным госпитального регистра. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 58–69. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-58-69.

IMPACT OF STROKE CLINICAL FEATURES ON MORTALITY RISKS ACCORDING TO HOSPITAL REGISTRY

A.A. Bykova¹, V.M. Alifirova², N.G. Brazovskaya²

¹Nalchik City Clinic № 3, Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia

The purpose of the paper is to study stroke clinical features and their impact on mortality risks according to Nalchik hospital registry.

Materials and Methods. The work summarizes the data and carries out a statistical analysis of the clinical features of patients in the primary vascular department, City Clinical Hospital No. 1, and the Regional Vascular Center, Republican Clinical Hospital, Nalchik, the Kabardino-Balkarian Republic, in 2016–2017. *Results.* The statistical analysis of 779 hospitalized patients showed that 696 patients (89.3 %) suffered an ischemic stroke; intracerebral hemorrhage occurred in 73 patients (9.4 %); subarachnoid hemorrhage was verified in 10 patients (1.3 %). There were 49.8 % of men and 50.2 % of women. The average age of men were 66.20±10.53 years of age; women were 75.00±10.53 years old. Patients aged 60–74 prevailed in the stroke morbidity structure (42.3 %). According to the TOAST classification, pathogenetic subtypes of ischemic stroke were distributed as follows: atherothrombotic – 53.7 % (n=374), cardioembolic – 35.9 % (n=250), lacunar – 9.9 % (n=69), hemodynamic – 0.4 % (n=3). It was found out that in every second patient ischemic focus was localized in the middle cerebral artery basin (73.8 %).

The dynamics of hospital mortality for ischemic stroke was 10.6 % in 2016 and 13.1 % in 2017; for intracerebral hemorrhage it was 32.1 % and 26.1 %, respectively; for subarachnoid hemorrhage – 37.5 % and 50.0 %, respectively. There were no statistical differences in the given indicators for different years.

Conclusions. Research suggested that stroke was widespread among elderly and senile people. Such patients demonstrated moderate and severe stroke types (37.8 % and 59.4 %, respectively), which had a significant impact on mortality risks.

Keywords: stroke, clinical features, hospital registry.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Karpova E.N., Murav'ev K.A., Murav'eva V.N., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Vyshlova I.A., Dolgova I.N., Khatuaeva A.A. Epidemiologiya i faktory riska razvitiya ishemicheskogo insul'ta [Epidemiology and risk factors for ischemic stroke]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 14: 441 (in Russian).
2. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiologiya insul'ta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populyatsionnogo registra (2009–2010) [Stroke epidemiology of in Russia according to the results of the territorial and population registry in 2009–2010]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013; 5: 4–10 (in Russian).
3. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko, Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V., Yavelov I.S. *Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy: rekomendatsii RKO, VNOA, ASSKh* [Diagnostics and treatment of atrial fibrillation: recommendations of the Russian Society of Cardiology, All-Russian Scientific Society of Arrhythmologists, Russian Association of Cardio-Vascular Surgeons]. Moscow; 2012. 11 (in Russian).

4. Lindgarden A. Srroke genetic: a review and update. *J. Stroke*. 2014; 16 (3): 114–123.
5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., Bravata D.M., Chimowitz M.I., Ezekowitz M.D., Fang M.C., Fisher M., Furie K.L., Heck D.V., Johnston S.C., Kasner S.E., Kittner S.J., Mitchell P.H., Rich M.W., Richardson D., Schwamm L.H., Wilson J.A. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*. 2014; 45: 2160–2246.
6. Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V. Analiz epidemiologicheskikh pokazateley insul'ta po dannym territorial'no-populyatsionnogo registrov 2009–2012 [Analysis of stroke epidemiological indicators according to territorial and population registries in 2009–2012]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (6): 63–69 (in Russian).
7. Myakotnykh V.S., Kravtsova E.Yu., Martynova G.A., Solov'ev R.V., Berezina D.A., Borovkova T.A., Myakotnykh K.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti ishemicheskogo insul'ta u predstaviteley raznogo pola i vozrasta [Clinical and pathogenetic features of ischemic stroke in people of different sex and age]. *Uspekhi gerontologii*. 2015; 28 (3): 484–492 (in Russian).
8. Skoromets A.A., Voznyuk I.A., Belinskaya S.A., Berestov S.A., Golikov K.V., Dudanov I.P., Zhukov V.A., Zasukhina T.N., Zaslavskiy L.G., Ivanova O.M., Il'ina O.M., Kabushka Ya.S., Koval'chuk V.V., Kozlova G.A., Kolesnichenko I.P., Krasnova A.P., Lavrova T.A., Matveev N.V., Mel'nikova E.N., Nazarov A.P., Nikolaychuk E.G., Okhotnikova A.A., Privalova M.A., Provotorov V.A., Prokof'eva A.A., Roshkovskaya L.V., Sarana A.M., Semnova G.M., Skoromets T.A., Smolko D.G., Sorokoumov V.A., Shabalina I.G., Kharitonova Kh.M. Sistema pomoshchi bol'nym s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniya v Sankt-Peterburge [Care for patients with acute cerebrovascular accident in St. Petersburg]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 8: 400–403 (in Russian).
9. Magomaev M.F. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika mozgovogo insul'ta v Respublike Dagestan (po dannym populyatsionnogo registra)* [Clinical and epidemiological characteristics of cerebral stroke in the Republic of Dagestan (according to the population registry)]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2015 (in Russian).
10. Norrving B. The burden of post – Stroke disabilities. *International Journal of Stroke*. 2010; 5 (2): 25.
11. Norrving B., Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*. 2013; 80 (3): 5–12.
12. Pronicheva I.I. Opyt provedeniya aktsiy po profilaktike insul'ta sredi naseleniya Voronezhskoy oblasti [Prevention of stroke among the population of the Voronezh region: Case study]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 8: 397–398 (in Russian).
13. Kulesh S.M. *Mozgovoy insul't: kompleksnyy analiz regional'nykh epidemiologicheskikh dannykh i sovremennyye podkhody k snizheniyu zabolevaemosti i invalidnosti i smernosti* [Cerebral stroke: Comprehensive analysis of regional epidemiological data and current approaches to reducing morbidity, disability and mortality]. Grodno: GrMU; 2012 (in Russian).
14. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. European Heart Network, European Society of Cardiology. Brussels; 2012: 129. Available at: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf> (accessed: 12.12.2019).
15. Vasil'chenko N.I. *Differentsial'naya otsenka rehabilitatsionnogo potentsiala i programmy rehabilitatsii patsientov, perenesshikh mozgovoy insul't* [Differential assessment of rehabilitation potential and rehabilitation programs for patients with cerebral stroke]. Minsk: BelMAPO; 2016 (in Russian).
16. Vasil'chenko N.I. Otsenka psikhologicheskoy sostavlyayushchey rehabilitatsionnogo potentsiala u patsientov s mozgovym insul'tom [Assessment of psychological component of rehabilitation potential in patients with cerebral stroke]. *Ukr. Bich. Med-sots. ekspertizy*. 2015; 3: 6–22 (in Russian).
17. Dombinova S.A., Skoromets A.A., Skoromets A.P. *Biomarkery tserebral'noy ishemii* [Biomarkers of cerebral ischemia]. St. Petersburg: OOO «IPK KOSTA»; 2013. 336 (in Russian).
18. Ovbiagele B., Goldstein L.B., Higashida R.T., Ovbiagele B. Forecasting the Future of Stroke in the United States. *Stroke*. 2013; 44: 2361–2375.
19. Kompleks meropriyatiy po profilaktike, diagnostike i lecheniyu bol'nykh, stradayushchikh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v Rossiyskoy Federatsii: federal'naya programma [A set of measures for the prevention, diagnosis and treatment of patients suffering from cardiovascular diseases in the Russian Federation: Federal program]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't*. 2007; 7–24 (in Russian).

20. Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Profilaktika pervichnykh i povtornykh ishemicheskikh insul'tov: rol' antiagregatsionnoy terapii [Prevention of primary and recurrent ischemic strokes: Role of antiaggregant therapy]. *Consilium Medicum*. 2014; 10: 53–56 (in Russian).

Received 22 April 2020; accepted 16 July 2020.

Information about the authors

Bykova Alena Aslanovna, Neurologist, Nalchik City Clinic No. 3, Ministry of Health of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik. 360000, Russia, Nalchik, Shogentsukova ave., 40; Post-graduate Student, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: alena.bykova.2016@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8814>.

Alifirova Valentina Mikhailovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovsky trakt, 2; e-mail: v_alifirova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>.

Brazovskaya Nataliya Georgievna, Candidate of Sciences (Medicine), Dean of the Department of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russia, Tomsk, Moskovsky trakt, 2; e-mail: brang@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0706-9735>.

For citation

Bykova A.A., Alifirova V.M., Brazovskaya N.G. Vliyanie klinicheskikh osobennostey insul'ta na risk razvitiya smertelnogo iskhoda po dannym gospital'nogo registra [Impact of stroke clinical features on mortality risks according to hospital registry]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 3: 58–69. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-58-69 (in Russian).

УДК 618.1-089

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-70-81

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОНЦЕПЦИИ FAST TRACK SURGERY У ПАЦИЕНТОК ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С КОМОРБИДНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.Н. Гуменюк, З.З. Хайретдинова, Г.А. Пучкина

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

Цель. Изучение влияния концепции Fast Track surgery на периоперационную динамику биохимических и психосоциальных показателей у пациенток хирургического профиля с коморбидным метаболическим синдромом в гинекологической практике.

Материалы и методы. Выполнено проспективное контролируемое исследование 158 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с гинекологической патологией, требующей оперативного вмешательства, и коморбидным метаболическим синдромом, которым проведено хирургическое лечение. В зависимости от тактики периоперационного ведения больные были разделены на две клинические группы: 1-ю составили 82 пациентки, которым выполнены лапароскопические операции с применением компонентов концепции Fast Track surgery; 2-ю – 76 пациенток, которым выполнены лапароскопические операции с применением традиционного протокола ведения. Обследование пациенток включало общехирургический, клинико-лабораторный и психометрический методы.

Результаты. Комбинированное применение лапароскопических операций и базовых компонентов мультимодальной концепции Fast Track surgery способствует снижению интенсивности эндокринно-метаболического ответа на операционную травму и выраженности психоэмоционального дистресса, значительно повышает эффективность хирургического лечения и обеспечивает более раннее и полноценное восстановление физического и психологического компонентов качества жизни гинекологических больных с коморбидным метаболическим синдромом.

Выводы. Применение мультимодальной концепции Fast Track surgery при выполнении лапароскопических оперативных вмешательств у гинекологических больных с коморбидным метаболическим синдромом способствуют более раннему восстановлению уровня биохимических маркеров операционного стресса, воспалительно-иммунного профиля и функционального состояния эндотелия. Психосоциальная эффективность мультимодальной концепции Fast Track surgery подтверждается сокращением длительности пребывания в стационаре, более ранним и максимально полноценным восстановлением физического и психологического компонентов качества жизни пациенток.

Ключевые слова: хирургическое лечение, гинекологическая патология, метаболический синдром, концепция Fast-Track surgery, нейро-иммунно-эндокринные показатели, качество жизни.

Введение. На современном этапе развития оперативной гинекологии лапароскопия как метод хирургической коррекции заболеваний малого таза не только занимает одно из ведущих мест, но и представляет наиболее прогрессивное ее звено [1–3]. Стремление достигнуть максимальной эффективности при лечении хирургических больных и минимизировать риски способствовало развитию мультимодальной стратегии ускоренного восстановления Fast Track surgery, которая в настоящее время признана наиболее прогрессивной тактикой периоперационного ведения [4–7].

Приверженность универсальным принципам Fast Track surgery позволяет снизить уровень операционного стресса и число постоперационных осложнений, значительно сократить сроки пребывания пациентки в стационаре и сроки реабилитации, обеспечить более раннее и полноценное восстановление физического и психологического компонентов качества жизни [8, 9]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности концепции Fast Track surgery в оперативной гинекологии [10–18], малоизученным остается влияние ба-

зовых компонентов Fast Track surgery на периоперационную динамику биохимических маркеров выраженности хирургического стресса, воспалительно-иммунного ответа, функционального состояния эндотелия и психосоциальных аспектов качества жизни у пациенток с коморбидным метаболическим синдромом.

Цель исследования. Изучение влияния концепции Fast Track surgery на периоперационную динамику биохимических и психосоциальных показателей у пациенток хирургического профиля с коморбидным метаболическим синдромом в гинекологической практике.

Материалы и методы. Выполнено проспективное контролируемое исследование 158 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $31,1 \pm 2,2$ года) с гинекологической патологией, требующей оперативного вмешательства, которым проведено хирургическое лечение на базе гинекологического отделения Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (г. Симферополь). Для включения пациентов в исследование были разработаны следующие критерии: 1) репродуктивный возраст; 2) верифицированная гинекологическая патология, требующая хирургического лечения; 3) верифицированный согласно критериям Международной диабетической федерации диагноз «метаболический синдром»; 3) плановый характер вмешательства; 4) отсутствие противопоказаний к применению лапароскопического доступа; 5) отсутствие острой инфекционно-воспалительной патологии; 6) отсутствие в анамнезе обращений к психиатру; 7) наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) ранее проведенное лапаротомное оперативное вмешательство (до 30 дней) с развитием спаечной болезни; 3) беременность; 4) сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации; 5) острый инфаркт миокарда; 6) острые нарушения мозгового кровообращения; 7) тяжелые иммуннодефицитные состояния.

Структура гинекологической патологии, требующей хирургического лечения: миома тела матки – 61 (38,9 %) случай, эндометриоз – 47 (29,6 %), апоплексия яичника, болевая

форма – 29 (18,4 %), доброкачественные образования яичников – 21 (13,1 %) случай.

В зависимости от тактики периоперационного ведения больные были разделены на две клинические группы: 1-ю составили 82 пациентки, которым выполнены лапароскопические операции с применением компонентов концепции Fast Track surgery (ЛО-F); 2-ю – 76 пациенток, которым выполнены лапароскопические операции с применением традиционного протокола ведения (ЛО-T). Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,919$; χ^2), полу ($p=0,492$; χ^2), степени риска по ASA ($p=0,055$; χ^2). Контрольную группу (КГ) составили 50 лиц в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $30,7 \pm 1,8$ года), относящихся к I группе здоровья.

Всем пациенткам операции выполнялись под общей комбинированной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Периоперационное ведение в группе ЛО-F включало следующие компоненты: в предоперационном периоде – доскональное информирование пациента и его родственников о планируемом вмешательстве и особенностях постоперационного периода, превенцию инсулинорезистентности и гипергликемии посредством применения пищевых углеводных смесей с низкой осмолярной концентрацией, стандартизированные профилактические мероприятия против тромбоэмболических осложнений, антимикробную профилактику (согласно базовым принципам ASHP, IDSA, SIS, SHEA); в интраоперационном периоде – использование анестетиков короткого действия, лимитирование периоперационной инфузионной терапии, превенцию тошноты и рвоты, отказ от рутинной назогастральной интубации, дифференцированный подход к установке дренажей; в постоперационном периоде – продленную эпидуральную анальгезию, адекватное обезболивание посредством упреждающей мультимодальной анальгезии (комбинация нестероидных антифлогистических средств и парацетамола по системе around the clock), своевременный перевод на таблетированные формы анальгетиков, превенцию тошноты и рвоты, раннее энтеральное питание и раннюю мобилизацию.

Исследование было выполнено согласно стандартам надлежащей клинической прак-

тики (Good Clinical Practice) и требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Получено одобрение этического комитета при Крымской медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Обследование носило комплексный характер и включало общеклинический, лабораторный методы и психометрическое шкалирование.

В рамках лабораторного метода исследования с помощью иммуноферментного анализа определяли особенности периоперационной динамики уровня кортизола и глюкозы (тест-система фирмы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск; автоматический анализатор Architect 4000 фирмы Abbott), воспалительных маркеров (С-реактивный протеин (С-РП), IL-6, ФНО- α) в сыворотке крови (биотин-стрептавидиновая система усиления сигнала и тест-системы фирмы ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови (тест-системы SYSTEMS, USA; а также BIOMEDICA GRUPPE, USA). В рамках психометрического шкалирования осуществляли оценку выраженности ситуационной тревожности с помощью шкалы тревоги Спилгера–Ханина (SNAI); алгического синдрома с использованием шкалы Verbal Descriptor Scail (VDS); проводили мониторинг качества жизни (КЖ) в раннем послеоперационном периоде с помощью анкетного опросника «Определение качества жизни у хирургических больных в раннем послеоперационном периоде».

Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 10.0 и SPSS 23. Для количественных данных применяли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение и стандартную ошибку (m). Достоверность различий определяли с использованием параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Для вычисления достоверности различий долевых и процентных показателей использовали метод уг-

лового преобразования Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения силы и направления статистической связи между количественными переменными использовали корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение. В связи с тем, что общепризнанными биохимическими маркерами выраженности хирургического стресса являются уровни кортизола и глюкозы в плазме крови [19], нами изучена периоперационная динамика данных показателей. В предоперационном периоде в исследованных группах уровни кортизола и глюкозы превышали значения КГ ($p < 0,001$ и $p = 0,037$ соответственно), при этом показатели кортизола не выходили за рамки нормативных значений, что, на наш взгляд, объясняется компенсаторно-адаптационной реакцией организма и обусловлено наличием нейрогенного напряжения, вызванного предстоящим оперативным вмешательством. В послеоперационном периоде, через 6 ч после выполненной операции, наблюдалось статистически значимое повышение уровня изучаемых показателей относительно исходного: динамика носила менее выраженный характер в ЛО-F (концентрация кортизола ниже в 1,9 раза, глюкозы – в 1,3 раза в сравнении с ЛО-T ($p = 0,004$ и $p = 0,035$ соответственно)). Через 24 ч после операции уровень кортизола имел тенденцию к дальнейшему росту, менее выраженному после ЛО-F (в 1,7 раза ниже в сравнении с ЛО-T, $p = 0,001$), его значения превышали показатели КГ, однако находились в рамках нормативных значений. Концентрация глюкозы снизилась, при этом более значимые изменения регистрировались в ЛО-F (в 1,2 раза ниже в сравнении с ЛО-T, $p = 0,005$) (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение Fast-Track surgery способствует ограничению патологических проявлений операционного стресса на центральном и периферическом уровнях в более ранние сроки, что может быть обусловлено применением мультимодальной анальгезии, позволяющей достичь единовременного медикаментозного блокирования различных компонентов ноницептивной системы.

Таблица 1
Table 1

Периоперационная динамика уровня маркеров операционного стресса в крови у больных в исследованных группах (M±m)

Perioperative dynamics of operational stress markers in the blood of study samples (M±m)

Показатель Indicator	Группа Group	До операционного вмешательства Before the Surgery	После операционного вмешательства After the Surgery	
			6 ч 6 hours	24 ч 24 hours
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	КГ CG		327,9±11,2	
	ЛО-F LS-F	519,7±12,9**	261,6±9,8*••	503,7±12,6*••
	ЛО-T LS-T	517,6±13,2**	497,7±13,9***	861,1±24,3***
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	КГ CG		5,3±0,3	
	ЛО-F LS-F	6,3±0,1*	7,1±0,2*••	6,6±0,2*••
	ЛО-T LS-T	6,2±0,2*	8,9±0,3***	7,9±0,1**

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к КГ; ** – $p < 0,01$ по отношению к КГ; *** – $p < 0,001$ по отношению к КГ; • – $p < 0,05$ по отношению к показателям ЛО-T; •• – $p < 0,01$ по отношению к показателям ЛО-T.

Notes. * – the differences are significant compared to the control group ($p < 0.05$); ** – the differences are significant compared to the control group ($p < 0.01$); *** – the differences are significant compared to the control group ($p < 0.001$); • – the differences are significant compared to LS-F and LS-T ($p < 0.05$); •• – the differences are significant compared to LS-F and LS-T ($p < 0.01$).

В ходе корреляционного анализа установлено, что уровень кортизола в предоперационном периоде коррелировал с выраженностью тревожности ($r=0,71$; $p < 0,001$), с возрастом ($r=0,67$; $p < 0,001$), в послеоперационном периоде – с длительностью восстановления ($r=0,63$; $p < 0,001$), сроками начала энтерального питания ($r=0,57$; $p < 0,001$). Уровень глюкозы в послеоперационном периоде – со сроками начала энтерального питания ($r=0,74$; $p < 0,001$) и восстановления физической активности ($r=0,71$; $p < 0,001$).

Выраженность воспалительного ответа в послеоперационном периоде определяется функциональным состоянием эндотелия, активацией С-РП и провоспалительных цитокинов, имеющих непосредственное влияние на развитие органной дисфункции, что позволяет рассматривать вышеуказанные показатели как маркеры безопасности и эффективности хирургического лечения. В ходе изучения пери-

операционной динамики показателей воспалительного ответа установлены следующие особенности (табл. 2): в предоперационном периоде значения С-РП, IL-6 и TNF- α достоверно превышали значения КГ. В послеоперационном периоде, через 1 ч после операции, в исследованных группах регистрировалось достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня маркеров воспалительного ответа, отражающее начало протекционного островоспалительного ответа, при этом статистически значимых различий между группами не регистрировалось. Через 1 сут после операции уровни С-РП и провоспалительных цитокинов достигли максимальных значений, при этом после ЛО-F динамика носила менее выраженный характер: концентрация IL-6 ниже в 1,5 раза ($p=0,038$), TNF- α – в 1,1 раза в сравнении с ЛО-T. Через 3 сут после операции в исследованных группах наблюдалось значительное снижение уровня маркеров воспалительного

ответа, более выраженное после ЛО-F: показатели IL-6 ниже в 1,6 раза ($p<0,001$) и TNF- α – в 1,4 раза ($p=0,003$). Таким образом, применение лапароскопических операций в сочетании с основными компонентами Fast Track surgery обуславливало менее выраженную интенсив-

ность воспалительного ответа на оперативное вмешательство и способствовало нормализации уровня маркеров воспалительного профиля в более ранние сроки. Через 3 сут после ЛО-F показатели не имели статистически значимых отличий от предоперационных.

Таблица 2
Table 2

Периоперационная динамика уровня маркеров воспалительного ответа в крови у больных в исследованных группах (M \pm m)

Perioperative dynamics of inflammatory response markers in the blood of study samples (M \pm m)

Показатель Indicator	Группа Group	До оперативного вмешательства, Before the Surgery	После оперативного вмешательства After the Surgery		
			1 ч 1 hour	24 ч 24 hours	72 ч 72 hours
С-РП, мг/мл С-RP, mg/ml	КГ CG	3,0 \pm 0,2			
	ЛО-F LS-F	5,7 \pm 0,4***	9,8 \pm 0,5***	17,9 \pm 1,3***	7,2 \pm 0,5***
	ЛО-T LS-T	5,8 \pm 0,5***	11,3 \pm 0,9***	17,3 \pm 1,6***	7,0 \pm 0,7***
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	КГ CG	2,3 \pm 0,3			
	ЛО-F LS-F	5,9 \pm 0,6***	6,8 \pm 0,6***	11,1 \pm 0,6***•	6,2 \pm 0,3***•••
	ЛО-T LS-T	5,7 \pm 0,7***	7,7 \pm 0,6***	16,7 \pm 1,3***	9,8 \pm 0,7***
TNF- α , пг/мл TNF- α , pg/ml	КГ CG	5,4 \pm 0,5			
	ЛО-F LS-F	12,4 \pm 1,2***	19,4 \pm 1,4***	29,1 \pm 1,5***	14,1 \pm 0,5***•••
	ЛО-T LS-T	12,8 \pm 1,4**	21,1 \pm 1,6***	33,3 \pm 2,2***	19,5 \pm 0,8***

Примечание. ** – $p<0,01$ по отношению к КГ; *** – $p<0,001$ по отношению к КГ; • – $p<0,05$ по отношению к показателям ЛО-T; ••• – $p<0,001$ по отношению к показателям ЛО-F.

Notes. ** – the differences are significant compared to the control group ($p<0.01$); *** – the differences are significant compared to the control group ($p<0.001$); • – the differences are significant compared to LS-F and LS-T ($p<0.05$); ••• – the differences are significant compared to LS-F and LS-T ($p<0.001$).

Установлено, что предоперационный уровень IL-6 коррелировал со значениями через 1 и 3 сут после операции ($r=0,76$, $p<0,001$; $r=0,74$, $p<0,05$ соответственно).

В ходе изучения периоперационной динамики вазоактивных факторов установлены следующие особенности (табл. 3): в предоперационном периоде в исследованных группах уровень NO был достоверно ($p<0,001$) ниже, а ЭТ-1 не имел статистически значимых отличий от КГ ($p>0,05$), что свидетельствовало о

снижении вазодилатирующего потенциала эндотелия. В послеоперационном периоде, через 1 ч после операции, в исследованных группах наблюдалась однообразная динамика: показатели NO незначительно снизились, а ЭТ-1 – возросли, но не отличались от предоперационных и не имели статистически значимых различий между группами. Через 1 сут после операции наблюдался пик снижения показателей относительно исходных ($p<0,001$): после ЛО-F – NO ниже в 2,6 раза, ЭТ-1 – в 1,6 раза;

после ЛО-Т – в 3,2 и 1,6 раза соответственно. Через 3 сут после операции в исследованных группах наблюдался рост показателей вазоактивных факторов, более выраженный после ЛО-F: значения NO и ЭТ-1 превышали показатели после ЛО-Т в 1,5 ($p=0,046$) и 1,3 раза ($p=0,038$) соответственно и не имели статисти-

стически значимых отличий от предоперационных. Данный факт подтверждает, что применение лапароскопических операций в сочетании с базовыми компонентами Fast Track surgery способствует более ранней нормализации метаболического гомеостаза.

Таблица 3
Table 3

Периоперационная динамика уровня вазоактивных факторов в крови у больных в исследованных группах (M±m)

Perioperative dynamics of vasoactive factors in the blood of study samples (M±m)

Показатель Indicator	Группа Group	До оперативного вмешательства Before the Surgery	После оперативного вмешательства After the Surgery		
			1 ч 1 hour	24 ч 24 hours	72 ч 72 hours
NO, ммоль/л NO, mmol/l	КГ CG	50,7±4,3			
	ЛО-F LS-F	28,4±3,7***	25,2±3,3***	11,1±1,3***	26,3±2,7***
	ЛО-Т LS-Т	29,6±3,8***	26,7±3,2***	9,2±1,5***	17,8±2,5**
ЭТ-1, пг/мл ET-1, pg/ml	КГ CG	43,6±5,0			
	ЛО-F LS-F	44,1±4,7	39,1±4,5	28,3±3,5***	39,9±3,3
	ЛО-Т LS-Т	44,5±4,9	38,9±4,7	27,1±3,8***	29,8±3,6***

Примечание. ** – $p<0,01$ по отношению к КГ; *** – $p<0,001$ по отношению к КГ; ** – $p<0,01$ по отношению к показателям ЛО-F.

Notes. *** – the differences are significant compared to the control group ($p<0.01$); ** – the differences are significant compared to LS-F and LS-T ($p<0.001$).

Предоперационный уровень NO коррелировал с предоперационными показателями IL-6 ($r=0,87$; $p<0,01$) и послеоперационными через 72 ч после операции ($r=0,82$; $p<0,05$), с TNF- α через 24 ч после операции ($r=-0,65$; $p<0,05$), что согласуется с данными других исследователей о роли оксида азота как важнейшего предиктора кардиоваскулярного континуума, ишемизации тканей и репаративной регенерации [13, 14]. ЭТ-1 коррелировал с предоперационными показателями IL-6 ($r=0,78$; $p<0,01$) и послеоперационными через 24 и 72 ч после операции ($r=0,79$; $p<0,001$, $r=0,81$; $p<0,05$ соответственно), с уровнем кортизола через 24 ч после операции ($r=0,74$; $p<0,01$), с С-РП ($r=0,44$; $p<0,05$), с предоперационными

показателями TNF- α ($r=0,47$; $p<0,05$) и через 72 ч после операции ($r=0,43$; $p<0,05$).

Учитывая тот факт, что тревожные расстройства способны инспирировать исход оперативного вмешательства, нами изучена периоперационная динамика уровня реактивной тревожности. В предоперационном периоде на первом этапе исследования (консультативном приеме) у пациенток по данным опросника SNAI регистрировался высокий уровень реактивной тревожности (в ЛО-F – $47,1\pm1,5$, в ЛО-Т – $46,1\pm1,1$ балла, $p>0,05$), который достоверно превышал значения КГ ($p<0,001$). При повторном тестировании (за 1 сут до оперативного вмешательства) в группе ЛО-F наблюдалась позитивная динамика,

характеризующаяся снижением выраженности тревожности до умеренного уровня ($41,4 \pm 2,3$ балла), в то время как у пациенток ЛО-Т изменений не отмечалось. Менее выраженный уровень тревожности у пациенток ЛО-Ф в предоперационном периоде обусловил более низкие значения ситуационной тревожности в послеоперационном периоде: через 1 сут после операции ниже в 1,4 раза в сравнении с ЛО-Т, что квалифицировалось как низкий уровень тревожности. Это, на наш взгляд, подтверждает эффективность психологического консультирования больных, базовой задачей которого является снижение выраженности психоэмоционального напряжения, обусловленного фактом предстоящего хирургического лечения.

Выраженность тревожности коррелировала с уровнем кортизола ($r=0,71$; $p<0,001$), NO ($r=0,78$; $p<0,01$) и ЭТ-1 ($r=0,35$; $p<0,05$).

Об эффективности мультимодальной аналгезии в рамках концепции Fast Track surgery свидетельствовали и результаты различий балльной оценки интенсивности боли. Так, на протяжении всего исследуемого периода показатели в группе ЛО-Ф были ниже в сравнении с ЛО-Т: через 1 ч – в 1,3 раза ($p=0,002$), через 12 ч – в 1,5 раза ($p<0,001$) и через 24 ч – в 1,4 раза ($p=0,001$). Минимальная выраженность боли после ЛО-Ф способствовала более ранней активизации пациенток и, как следствие, восстановлению компенсаторно-адаптационного потенциала организма, смягчению астенических послеоперационных реакций.

Болевой синдром коррелировал с показателями кортизола ($r=0,61$; $p<0,001$), IL-6 ($r=0,66$; $p<0,01$) и тревожными расстройствами ($r=0,41$; $p<0,001$).

В ходе анализа оценки больными КЖ в раннем послеоперационном периоде получены следующие результаты. Через 1 сут после операции значения КЖ в группе ЛО-Ф по всем шкалам опросника достоверно превышали показатели ЛО-Т: значения физического статуса – на 64,0 % ($p=0,004$), социального статуса (СС) – на 28,0 % ($p<0,001$), эмоционального статуса – на 68,4 % ($p=0,006$), общего состояния (ООС) – на 54,5 % ($p<0,001$). Итоговый показатель КЖ после ЛО-Ф соста-

вил $64,7 \pm 3,9$, после ЛО-Т – $44,3 \pm 3,3$ балла ($p=0,006$). Через 3 сут после оперативного вмешательства, несмотря на значимый рост показателей КЖ в исследованных группах, в группе ЛО-Ф наблюдалась более выраженная динамика: в сравнении с ЛО-Т статистически достоверные различия не регистрировались лишь по показателю физической активности (ФА) ($p>0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что выполненные ЛО-Ф в большей степени способствовали восстановлению эмоционального функционирования (ЭФ) – на 34,6 % и достоверно отличались от ЛО-Т – на 39,1 % ($p=0,017$), что детерминировано, с одной стороны, адекватным представлением пациенток о хирургическом лечении и специфике послеоперационного периода, а с другой стороны, более низким уровнем постоперационного стресса. Итоговый показатель КЖ после ЛО-Ф составил $79,9 \pm 4,1$ балла и достоверно превышал значения после ЛО-Т – на 20,9 % ($p=0,018$), что указывало на преимущественно ранние сроки восстановления соматопсихосоциального статуса пациенток после ЛО-Ф. Через 5 сут после операции в исследованных группах все показатели КЖ приблизились к максимальным значениям: к стабильным показателям ФА и СС присоединился рост значений ЭФ. Несмотря на то что итоговый показатель КЖ после выполненных ЛО-Ф достоверно не отличался от показателя после ЛО-Т ($88,1 \pm 4,4$ и $77,1 \pm 4,2$ балла соответственно, $p>0,05$), оценка ЭФ статистически значимо превышала значения в группе ЛО-Т – на 44,2 % ($p=0,005$).

Установлена обратная корреляция показателей ФА и ЭФ с интенсивностью боли ($r=-0,41$, $p<0,01$; $r=-0,42$, $p<0,05$ соответственно); ФА с ЭФ ($r=0,48$, $p<0,05$), ООС ($r=0,43$, $p<0,05$); СС с уровнем глюкозы ($r=-0,54$, $p<0,05$); ЭФ с показателями кортизола ($r=-0,81$, $p<0,001$), выраженностью тревожности ($r=-0,80$, $p<0,05$); ООС с показателями IL-6 ($r=-0,56$, $p<0,01$), выраженностью тревожности ($r=-0,62$, $p<0,05$), с итоговым показателем КЖ ($r=0,81$, $p<0,001$), ЭФ ($r=0,73$, $p<0,01$) и сроками восстановления физической активности ($r=-0,81$, $p<0,001$).

Применение Fast-Track surgery значительно повлияло на длительность пребывания пациенток в стационаре: после ЛО-Ф – $1,7 \pm 0,4$ сут, что в 1,7 раза меньше в сравнении с ЛО-Т

($p < 0,001$). Полученные данные подтверждают более раннее восстановление больных при применении лапароскопических операций в сочетании с Fast-Track surgery.

Таким образом, результаты выполненного исследования показали, что комбинированное применение лапароскопических операций и базовых компонентов мультимодальной концепции Fast-Track surgery способствует снижению интенсивности эндокринно-метаболического ответа на операционную травму, что, следовательно, значительно повышает эффективность хирургического лечения гинекологических больных с коморбидным метаболическим синдромом, снижает выраженность психоэмоционального дистресса и обеспечивает более раннее и полноценное восстановление физического и психологического компонентов качества жизни.

Выводы:

1. Применение мультимодальной концепции Fast-Track surgery при выполнении лапароскопических оперативных вмешательств у гинекологических больных с коморбидным метаболическим синдромом способствуют бо-

лее раннему восстановлению уровня биохимических маркеров операционного стресса, воспалительно-иммунного профиля и функционального состояния эндотелия: через 24 ч после операции показатели кортизола и глюкозы были достоверно ниже в сравнении с традиционными лапароскопическими ($p = 0,001$; $p = 0,005$). Через 72 ч уровень IL-6 ниже в 1,6 раза ($p < 0,001$), TNF- α – в 1,4 раза ($p = 0,003$), NO выше в 1,5 ($p = 0,046$) и ЭТ-1 – в 1,3 раза ($p = 0,038$) в сравнении с традиционными лапароскопическими и не имели статистически значимых отличий от предоперационных значений.

2. Психосоциальная эффективность мультимодальной концепции Fast-Track surgery при выполнении лапароскопических оперативных вмешательств у гинекологических больных с коморбидным метаболическим синдромом подтверждается сокращением длительности пребывания в стационаре ($p < 0,001$), более ранним и максимально полноценным восстановлением физического и психологического компонентов качества жизни пациенток ($p < 0,001$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гасымова Д.М., Рухляда Н.Н. Состояние репродуктивной системы у женщины после хирургических вмешательств на яичниках. Забайкальский медицинский вестник. 2014; 3: 117–126.
2. Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013; 8: 9–13.
3. Высоцкий М.М., Сазонова П.М., Домокеева Ю.Ю. Развитие эндохирургии в гинекологии: целесообразность некоторых технических инноваций (точка зрения). Журнал акушерства и женских болезней. 2011; 6: 101–103.
4. Антипин Э.Э., Уваров Д.Н., Антипина Н.П., Недашковский Э.В. Ранняя мультимодальная реабилитация при абдоминальной гистерэктомии – влияние на послеоперационный период. Анестезиология и реаниматология. 2013; 6: 37–41.
5. Ишутин С.В., Островский Д.А., Субботин А.Ю. Применение программы ускоренного восстановления (FTS) в условиях стационара краткосрочного пребывания. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2018; 1: 329–330.
6. Хатьков И.Е., Хисамов А.А., Израилов Р.Е., Цвиркун В.В. Протокол fast-track при лапароскопической панкреатодуоденальной резекции: первый опыт. Анналы хирургической гепатологии. 2014; 4: 71–75.
7. Демин Д.Б., Савин Д.В., Фурьгин М.С. Минимизация агрессии доступа как важнейший компонент Fast Track хирургии у пациентов старших возрастных групп. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2018; 1: 621–622.
8. Тарасов С.Л., Лавинский Р.В., Бирюков А.В. Стационар замещающие технологии в лечении больных хирургического профиля. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2018; 1: 372–373.
9. Kehlet H. Surgery: a midline or transverse abdominal incision. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 6: 571–572.

10. Kennedy E.P., Rosato E.L., Sauter P.K., Rosenberg L.M. Initiation of a critical pathway for pancreaticoduodenectomy at an academic institution – the first step in multidisciplinary team building. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204: 917–923.
11. Вдовченко Ю.П., Аношина Т.Н., Винарская В.Л., Свиридюк Е.Н., Бойко Е.Н. Интеграция принципов Fast Track в схему лечения оперированных больных с острой гинекологической патологией. *Здоровье женщины.* 2016; 4 (110): 146–149.
12. Денисенко В.Л., Гаин Ю.М., Котив Б.Н. Методика быстрого (ускоренного) выздоровления больных осложненным колоректальным раком. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2014; 4: 18–23.
13. Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018; 68: 107–116.
14. Ekeloef S.M., Larsen H.N., Schou-Pedersen A.M. Endothelial dysfunction in the early postoperative period after major colon cancer surgery. *British Journal of Anaesthesia.* 2017; 118 (2): 200–206.
15. Пиневич Д.Л., Суконно О.Г., Поляков С.Д. Принципы ускоренного выздоровления. *Здравоохранение.* 2014; 5: 34–47.
16. Семенова Ю.А. Принципы многокомпонентной программы быстрого выздоровления в колоректальной хирургии: подходы и положительные эффекты. *Новости хирургии.* 2012; 5: 116–122.
17. Скрябин И.В., Суркова Т.А., Григорович Р.И. Опыт применения новой программы послеоперационной анальгезии в качестве основы антистрессового обеспечения при гинекологических операциях низкой и средней травматичности. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2014; VII (1): 58–64.
18. Smith I., Kranke P., Murat I. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology.* *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011; 28: 556–569.
19. Шуров А.В., Илюкевич Г.В., Прушак А.В. Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2008; 2 (1): 21–27.

Поступила в редакцию 16.02.2020; принята 18.07.2020.

Авторский коллектив

Гуменюк Леся Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: lesya_gumenyuk@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2785-3882>.

Хайретдинова Зера Зарединовна – студент, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: zera0301@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7977-4196>.

Пучкина Галина Анатольевна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7; e-mail: puchkina.g.a@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8882-8317>.

Образец цитирования

Гуменюк Л.Н., Хайретдинова З.З., Пучкина Г.А. Биохимические и психосоциальные аспекты концепции Fast Track surgery у пациенток хирургического профиля с коморбидным метаболическим синдромом в гинекологической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2020; 3: 70–81. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-70-81.

BIOCHEMICAL AND PSYCHOSOCIAL ASPECTS OF FAST TRACK SURGERY IN SURGICAL PATIENTS WITH COMORBID METABOLIC SYNDROME IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

L.N. Gumenyuk, Z.Z. Khayretdinova, G.A. Puchkina

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

The aim of the paper was to study the influence of the Fast Track surgery on the perioperative dynamics of biochemical and psychosocial indicators in surgical patients with comorbid metabolic syndrome in gynecological practice.

Materials and Methods. The authors conducted a prospective controlled study of 158 patients aged 18–45 with gynecological pathology requiring surgery and comorbid metabolic syndrome. All the patients underwent surgical treatment. All the patients were divided into two clinical groups according to perioperative management: Group 1 consisted of 82 patients who underwent laparoscopic operations with components of Fast Track surgery; Group 2 contained 76 patients who underwent laparoscopic operations according to the traditional management protocol. The examination of the patients included general surgical, clinical laboratory and psychometric methods.

Results. The combined use of laparoscopy and the basic methods of Fast Track surgery helped to reduce the intensity of the endocrine-metabolic response to surgical trauma and the severity of psychoemotional distress, significantly increased the efficiency of surgical treatment and provided an earlier and more complete recovery of physical and psychological components of the quality of life of gynecological patients with comorbid metabolic syndrome.

Conclusion. Fast Track surgery in laparoscopy in gynecological patients with comorbid metabolic syndrome contributed to an earlier recovery of biochemical markers of surgical stress, inflammatory-immune profile, and endothelium functional state. The psychosocial efficacy of Fast Track surgery was confirmed by a reduction in hospital stay, earlier and complete recovery of physical and psychological components of patients' quality of life.

Keywords: surgical treatment, gynecological pathology, metabolic syndrome, Fast-Track surgery, neuro-immune-endocrine indicators, quality of life.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Gasymova D.M., Rukhlyada N.N. Sostoyanie reproduktivnoy sistemy u zhenshchiny posle khirurgicheskikh vmeshatel'stv na yaichnikakh [Reproductive system in women after ovarian surgery]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2014; 3: 117–126 (in Russian).
2. Gasparov A.S., Zhordania K.I., Payanidi Yu.G. Onkoginekologicheskie aspekty kistoznykh obrazovaniy yaichnikov [Oncogynecological aspects of ovarian cystic formations]. *Vestnik Rossiyskoĭ akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 8: 9–13 (in Russian).
3. Vysotskiy M.M., Sazonova P.M., Domokeeva Yu.Yu. Razvitie endokhirurgii v ginekologii: tseleso-obraznost' nekotorykh tekhnicheskikh innovatsiy (tochka zreniya) [Endosurgery development in gynecology: feasibility of some technical innovations (point of view)]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011; 6: 101–103 (in Russian).
4. Antipin E.E., Uvarov D.N., Antipina N.P., Nedashkovskiy E.V. Rannaya mul'timodal'naya reabilitatsiya pri abdominal'noĭ gisterektomii – vliyaniye na posleoperatsionnyĭ period [Early multimodal rehabilitation in abdominal hysterectomy – impact on the postoperative period]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2013; 6: 37–41 (in Russian).
5. Ishutin S.V., Ostrovskiy D.A., Subbotin A.Yu. Primeneniye programmy uskorennoĭ vosstanovleniya (FTS) v usloviyakh statsionara kratkosrochnoĭ prebyvaniya [Fast Track Recovery Program (FTS) in a short-stay hospital setting]. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. 2018; 1: 329–330 (in Russian).
6. Khat'kov I.E., Khisamov A.A., Izrailov R.E., Tsvirkun V.V. Protokol fast-track pri laparoskopicheskoi pankreatoduodenal'noi rezeksii: pervyy opyt [Fast-track protocol for laparoscopic pancreaticoduodenal resection: first experience]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2014; 4: 71–75 (in Russian).

7. Demin D.B., Savin D.V., Furygin M.S. Minimizatsiya agressii dostupa kak vazhneyshiy komponent Fast Track khirurgii u patsientov starshikh voznrastnykh grupp [Minimization of access aggression as an essential component of Fast Track surgery in elderly patients]. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. 2018; 1: 621–622 (in Russian).
8. Tarasov S.L., Lavinskiy R.V., Biryukov A.V. Statsionar zameshchayushchie tekhnologii v lechenii bol'nykh khirurgicheskogo profilya [Hospital replacement technologies in treatment of surgical patients]. *Al'manakh Instituta khirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. 2018; 1: 372–373 (in Russian).
9. Kehlet H. Surgery: a midline or transverse abdominal incision. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6: 571–572.
10. Kennedy E.P., Rosato E.L., Sauter P.K., Rosenberg L.M. Initiation of a critical pathway for pancreaticoduodenectomy at an academic institution – the first step in multidisciplinary team building. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204: 917–923.
11. Vdovchenko Yu.P., Anoshina T.N., Vinarskaya V.L., Sviridyuk E.N., Boyko E.N. Integratsiya printsipov Fast Track v skhemu lecheniya operirovannykh bol'nykh s ostroy ginekologicheskoy patologiyey [Integration of Fast Track principles into treatment regimen for surgery patients with acute gynecological pathology]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2016; 4 (110): 146–149 (in Russian).
12. Denisenko V.L., Gain Yu.M., Kotiv B.N. Metodika bystrogo (uskorenno) vyzdorovleniya bol'nykh oslozhnennym kolorektal'nym rakom [Method of fast (accelerated) recovery of patients with colorectal cancer]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2014; 4: 18–23 (in Russian).
13. Dorofienko N.N. Rol' sosudistogo endoteliya v organizme i universal'nye mekhanizmy izmeneniya ego aktivnosti [Role of vascular endothelium in the body and universal mechanisms to change its activity]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2018; 68: 107–116 (in Russian).
14. Ekeloef S.M., Larsen H.H., Schou-Pedersen A.M. Endothelial dysfunction in the early postoperative period after major colon cancer surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2017; 118 (2): 200–206.
15. Pinevich D.L., Sukonno O.G., Polyakov S.D. Printsipy uskorenno vyzdorovleniya [Principles of accelerated recovery]. *Zdravookhranenie*. 2014; 5: 34–47 (in Russian).
16. Semenova Yu.A. Printsipy mnogokomponentnoy programmy bystrogo vyzdorovleniya v kolorektal'noy khirurgii: podkhody i polozhitel'nye efekty [Principles of a multicomponent rapid recovery program in colorectal surgery: approaches and benefits]. *Novosti khirurgii*. 2012; 5: 116–122 (in Russian).
17. Skryabin I.V., Surkova T.A., Grigorovich R.I. Opyt primeneniya novoï programmy posleoperatsionnoï anal'gezii v kachestve osnovy antistressovogo obespecheniya pri ginekologicheskikh operatsiyakh nizkoï i sredney travmatichnosti [Using a new program of postoperative analgesia as the basis for anti-stress management in low and moderate injury gynecological operations]. *Vestnik eksperimental'noï i klinicheskoi khirurgii*. 2014; VII (1): 58–64 (in Russian).
18. Smith I., Kranke P., Murat I. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011; 28: 556–569.
19. Shurov A.V., Ilyukevich G.V., Prushak A.V. Vliyanie razlichnykh metodov anestezi na endokrinno-metabolicheskoe zveno khirurgicheskogo stress-otveta [Influence of various anesthesiological methods on endocrine-metabolic link of surgical stress response]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2008; 2 (1): 21–27 (in Russian).

Received 16 February 2020; accepted 18 July 2020.

Information about the authors

Gumenyuk Lesya Nikolaevna, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy with a Course of General and Medical Psychology, Medical Academy S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: lesya_gumenyuk@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2785-3882>.

Khayretdinova Zera Zaredinovna, Student, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: zera0301@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7977-4196>.

Puchkina Galina Anatol'evna, Teaching Assistant, Chair of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: puchkina.g.a@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8882-8317>.

For citation

Gumenyuk L.N., Khayretdinova Z.Z., Puchkina G.A. Biokhimicheskie i psikhosotsial'nye aspekty kontseptsii Fast Track surgery u patsientok khirurgicheskogo profilya s komorbidnym metabolicheskim sindromom v ginekologicheskoy praktike [Biochemical and psychosocial aspects of Fast Track Surgery in surgical patients with comorbid metabolic syndrome in gynecological practice]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 3: 70–81. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-70-81 (in Russian).

УДК 616-006.66:616-08-039.34

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-82-103

РОЛЬ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

С.О. Генинг¹, И.И. Антонеева^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
г. Ульяновск, Россия;

² ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер,
г. Ульяновск, Россия

Рак яичников (РЯ) – агрессивная злокачественная опухоль (ЗО) с рецидивирующим течением и низкой 5-летней выживаемостью пациенток. Большинство случаев диагностируется на распространенных стадиях, а терапевтические опции при РЯ ограничены, поэтому развитие первичной или вторичной резистентности к стандартной химиотерапии часто является фатальным для больной. Гетерогенность ЗО приводит к тому, что в ходе селекции выживают наиболее адаптированные клетки; для дальнейшей экспансии выжившего клона и закрепления устойчивого фенотипа в очаге им необходима высокая туморогенность. Стволовые опухолевые клетки (СОК) сочетают в себе эти характеристики и стоят на вершине иерархической структуры опухоли. Их биологические свойства, такие как способность к самообновлению, мультилинейная дифференцировка, схожи со свойствами нормальных стволовых клеток человека. Пластичность фенотипа и взаимодействие с иными составляющими паренхимы, стромы опухоли, а также внеопухолевыми элементами позволяют СОК противостоять неблагоприятным условиям: воздействию химиопрепаратов, иммунологическому надзору, физическим повреждающим факторам и апоптозу в кровеносном и лимфатическом русле, непривычному микроокружению таргетных органов при отдаленном метастазировании.

Все больше работ посвящается поиску путей использования СОК как предиктивного и прогностического биомаркера и как мишени для терапии, однако их однозначная идентификация, подсчет и специфическая элиминация представляют сложную проблему. В настоящее время наука находится на этапе накопления данных по этой тематике.

В обзоре суммированы современные достижения в понимании биологии СОК и их влияния на клиническое течение РЯ. Поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed, Google Scholar, eLibrary.

Ключевые слова: рак яичников, стволовые опухолевые клетки, химиотерапия, канцерогенез, лекарственная устойчивость.

Введение. Рак яичников (РЯ) находится на восьмом месте среди причин заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин в мире. К 2040 г. ожидается увеличение числа заболевших РЯ в мире почти на 50 % [1]. Большинство случаев РЯ диагностируется на III и IV стадиях [2], 5-летняя выживаемость даже в развитых странах составляет менее 50 % [3]. Кроме трудностей в диагностике, основная причина низкой выживаемости больных – склонность заболевания к рецидивирующему течению. При этом высокоэффективные терапевтические опции ограничиваются циторедуктивными операциями и полихимиотерапией (ХТ) с включением препаратов платины [4]. В течение последних

двух десятилетий продолжают поиски иных методов лечения распространенного РЯ, однако эффективный результат получен только при применении поддерживающей терапии после первой линии ХТ (NCT02477644). Изучение биологии опухоли, особенностей ее канцерогенеза является основой для принятия клинических решений.

Цель исследования. Осветить современные достижения в понимании биологии стволовых опухолевых клеток и их влияния на клиническое течение заболевания применительно к РЯ.

Материалы и методы. Поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed, Google Scholar, eLibrary.

Результаты и обсуждение

Определяющие характеристики стволовых опухолевых клеток (СОК)

Раку яичников, как и другим злокачественным опухолям, свойственна внутриопухолевая гетерогенность. Эволюция опухолевых клонов [5] происходит как параллельно, так и последовательно, и химиолечение является одним из факторов селекции, элиминируя чувствительные клетки с быстрым клеточным циклом и не затрагивая изначально либо вторично резистентные, а также «спящие», дормантные, клетки [6]. Пул СОК является вершиной иерархической структуры опухоли, родоначальником различных клонов, в котором могут возникать и закрепляться драйверные мутации. Важнейшими характеристиками стволовых клеток (СК) как опухолевого, так и физиологического происхождения являются асимметричное деление, позволяющее поддерживать численность СК, и мультилинейная дифференцировка, дающая им возможность генерировать разнообразные производные [7]. В условиях доброкачественной патологии эти функции необходимы нормальным СК, в частности, для регенерации органов, поэтому СОК считаются «стволовыми клетками, которые воспринимают окружающую ткань хронически поврежденной» [8].

Доказательства существования отдельной популяции самообновляющихся, высокотуморогенных клеток впервые были найдены при гематологических опухолях [9]. Интересно, что еще в 1977 г. A.W. Hamburger и S.E. Salmop на основании специфической морфологии и кинетики роста опухолевого клона предположили существование СОК среди клеток РЯ [10]. В 2004 г. Sharmila A. Barat et al. подтвердили эту гипотезу с помощью современных методов исследования. Они культивировали различные клоны клеток, полученных из асцитической жидкости больной серозным РЯ IV стадии, и обнаружили два клона, один из которых был изначально туморогенным, а второй спонтанно трансформировался в ходе культивирования. Авторы выделили следующие свойства полученных СОК: самообновление, дифференцировка с формированием организованных сфероидных колоний, экспрессия тканеспецифичных маркеров, а также ту-

морогенность и способность формировать опухоли, идентичные первичному очагу по структуре, *in vivo* [11]. Способность формировать сфероидные колонии, растущие на 3D-среде без подложки, стала одним из способов идентификации СОК, так как они имеют повышенную резистентность к анокиису – гибели клетки в результате потери межклеточных контактов. Другим широко распространенным методом является поиск «сторонней популяции» (*side population*) – клеток с усиленным эффлюксом красителя, и в 2006 г. такая популяция была обнаружена в клеточной фракции асцита больных РЯ [12], а в 2008 г. продемонстрирована резистентность сфероидообразующих CD177+/CD44+-клеток РЯ к цисплатину и паклитакселу, являющимся стандартом ХТ первой линии при этой патологии [13]. Позднее к вышеперечисленным характеристикам СОК РЯ добавили конститутивную активность транскрипционного фактора NKkappaB, продукцию цитокинов и хемокинов, высокую способность к репарации ДНК и уклонению от апоптоза в сравнении с нестволовыми опухолевыми клетками [14].

Генез СОК РЯ и инициация злокачественного новообразования

Происхождение СОК неоднозначно: это может быть как малигнизация нормальных СК [15], так и приобретение стволовых свойств уже атипичными клетками [16]; возможно, эти процессы происходят последовательно [17]. Во втором случае большую роль играет формирование «ниши» стволовых клеток – специфического микроокружения с клеточным и молекулярным составом, благоприятствующим поддержанию стволового пула. Здесь играют роль многие факторы: от наличия гипоксии и ацидоза в участке опухолевого очага, содержания факторов роста и других медиаторов до состава стромы опухоли, активности опухолинфильтрирующих лейкоцитов и направленности их действия в сторону противоопухолевого либо проопухолевого эффекта и др. [18]. Существует и третий источник СОК – образование гибридов опухолевой клетки с клеткой стромы: мезенхимальной стволовой клеткой, макрофагом, фибробластом, адипоцитом и др. [19]. Приобретенные стволовых свойств можно оценить по экс-

прессии транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Nanog, рецепторов сигнальных путей Notch, WNT, Hedgehog, регулирующих клеточный цикл и дифференцировку [20].

При эпителиальном РЯ одна из ключевых ролей в прогрессировании опухоли отводится сигнальному пути Wnt/ β -катенин. Известно, что он гиперактивен в таких опухолях [21]; конститутивная активация β -катенина является одним из ранних событий в канцерогенезе РЯ, что продемонстрировано на мышечных моделях с предраковыми поражениями яичника [22]. Более того, высокая экспрессия белка WNT5A в асците больных РЯ ассоциирована со снижением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [23]. Эти выводы соотносятся с наблюдениями о связи активности Wnt/ β -катенин, установления стволовых свойств и химиорезистентности в ксенографтах РЯ, полученных из опухолей человека [24]. Мутация гена TP53, крайне значимого в канцерогенезе РЯ, с приобретением функции (gain of function) также может быть связана с числом СОК. Так, обнаружены положительные корреляции между коэкспрессией мутантного белка p53 и Sox2, p53 и Notch1 и низкой дифференцировкой опухоли [25]. Стволовой сигналинг при РЯ, однако, не ограничивается Wnt, важную роль играет также путь PI3K/Akt/mTOR, регулирующий изменение фенотипа клетки в эпителиальную либо мезенхимальную сторону [26].

T. Motohara et al. смоделировали канцерогенез РЯ следующим образом: в EpCAM-экспрессирующих стволовоподобных клетках нормального яичника нарушали работу p53 с помощью РНК-интерференции, после чего трансфицировали в них онкогены c-Myc и K-Ras. Это приводило к появлению СОК, которые создавали иерархическую структуру РЯ *in vivo* [27]. Клетки поверхностного эпителия в области ворот яичника и переходной зоны между эпителием и мезотелием обладают медленным циклом и экспрессируют маркеры ALDH1, LGR5, CD133, характерные для СОК. Более того, эти клетки демонстрируют способность к образованию сфероидных колоний и потенциал к трансформации в низкодифференцированную серозную аденокарциному после инактивации генов TP53 и RB1. Это го-

ворит в пользу предположения о развитии СОК из нормальных клеток яичника [15]. После формирования стволового пула он способен регулироваться аутокринным путем: например, СОК РЯ высоко экспрессируют интерлейкин-23 и рецептор к нему, взаимодействие которых поддерживает экспрессию стволового маркера CD133, активацию сигнальных путей STAT3 и NF κ B и туморогенный потенциал [28].

Детекция СОК РЯ

К методам идентификации СОК относятся биохимические (оценка экспрессии специфических маркеров, функциональные исследования), биофизические (атомно-силовая микроскопия, микрофлюидные чипы), анализ отдельных клеток (FACS-сортировка, омиксные исследования, lineage tracing) и компьютерные технологии [29].

Первым методом, использованным в экспериментах, была сортировка клеток на основании поверхностных маркеров [30]; для подтверждения стволовости впоследствии проводили функциональные исследования. Сортировка активно используется до сих пор в виде флюоресцентного (FACS) и магнитного сортирования (MACS) с применением экспериментально определенных комбинаций поверхностных и цитоплазматических маркеров, таких как ALDH, CD133, CD44, CD36, CD206, CD117, CD90 [31]. К маркерам СОК рака яичников относятся:

– CD133 (проминин-1) – трансмембранный гликопротеин, обнаруживаемый также в гемопоэтических и иных нормальных стволовых клетках человека и подавляющий их дифференцировку. При FACS-анализе образцов РЯ показано, что CD133⁺-эпителиальные клетки опухоли гораздо более туморогенны, чем остальные; в данном исследовании не было, однако, обнаружено корреляций доли СОК в ткани с клиникопатологическими характеристиками и ответом на химиолечение [32]. В другой работе экспрессия CD133 была связана с поздней стадией, отсутствием ответа на лечение, снижением безрецидивной и общей выживаемости [33];

– CD44 является рецептором гиалуроната. Его функция – участие во взаимодействиях с окружающими клетками и межклет-

точным матриксом; при РЯ его активация приводит к стимуляции сигналинга Nanog-Stat-3 [34]. В CD44⁺-клетках РЯ в сравнении с CD44⁻ наблюдается иной паттерн экспрессии генов, контролирующих процессы апоптоза, регуляции транскрипции и дифференцировки, например гена MyD88, активирующего сигнальный путь NFκарраВ. Кроме того, CD44⁺-клетки секретируют большое количество цитокинов IL-6, IL-8, MCP-1 [14], известных своим проопухолевым эффектом при РЯ. Коэкспрессия CD44/MyD88 при распространенном РЯ связана со снижением ВБП и ОБ [35];

– CD117, или c-kit, – известный протонкоген, вовлеченный в процессы эмбрио- и канцерогенеза и, в частности, активирующий путь Wnt/β-catenin в рамках развития химио-резистентности [36]. Связь экспрессии CD117 в опухоли со снижением ОБ при РЯ была продемонстрирована в метаанализе, включавшем 1247 пациенток [37];

– CD24 – муциноподобная молекула адгезии. Субпопуляция CD24⁺-клеток РЯ обладает стволовыми характеристиками [38]. Возможным механизмом этого является фосфорилирование STAT3 и повышенная экспрессия Nanog и c-тус в CD24⁺-клетках [39]; но есть работа, демонстрирующая корреляцию фенотипа CD44⁺/CD24⁻ с повышением риска рецидива и снижением ВБП у больных РЯ [40];

– ALDH (альдегиддегидрогеназы) – семейство внутриклеточных ферментов детоксикации различных соединений [41]. ALDH1(high)-клетки РЯ демонстрируют повышенную туморогенность, инвазивность и способность к формированию сфероидов, а высокая экспрессия ALDH1 в опухолевой ткани, определенная иммуногистохимически, связана со снижением ОБ и ВБП, в особенности при серозном и светлоклеточном подтипах [42, 43];

– CD73 (экто-5'-нуклеотидаза) – фермент, ответственный за продукцию аденозина, стимулирует экспрессию генов стволовости и эпителиально-мезенхимального перехода в клетках РЯ [44]. Он также известен своей иммуносупрессивной ролью в микроокружении различных опухолей, в т.ч. и РЯ [45], что делает его перспективной мишенью иммунотерапии;

– CD90 (гликозилфосфатидилинозитол, антиген-1 дифференцировки тимоцитов) – поверхностный белок, который участвует в процессах адгезии и межклеточной коммуникации. Высокая экспрессия CD90 в опухоли связана с повышением пролиферативной активности и способности к самообновлению клеток РЯ и ухудшением прогноза болезни [46].

Недостатками методик сортировки являются отсутствие абсолютной специфичности маркеров (они могут совпадать как между СОК из различных гистологических типов опухолей, так и между СОК и нормальными стволовыми клетками соответствующей ткани), диссоциация ткани первичной опухоли с потерей информации о характеристиках СОК на тканевом уровне, зависимость экспрессии маркеров от условий среды, в которой клетки растут *in vivo* или *in vitro*.

Стволовость популяции, выделенной при сортировке, часто подтверждают функциональными исследованиями. К ним относятся оценка туморогенности, способности к самообновлению, мультилинейной дифференцировке. Это может быть серия ортотопических трансплантаций иммунодефицитным мышам (NOD/SCID), при этом СОК инициируют развитие опухоли в количестве, в сотни раз меньшем, чем нестволовые опухолевые клетки [30]; аналогом данного исследования *in vitro* является метод предельного разведения. Для оценки гетерогенности генома и транскриптома различных клонов, полученных при сортировке, может использоваться секвенирование единичных клеток [47]. Также применяют оценку способности к формированию сфероидов, lineage tracing (time-lapse-отслеживание развития клона клеток), сторонней популяции (side population) [48]. В сторонней популяции повышена экспрессия белков-ABC-транспортеров, необходимых для эффлюкса ксенобиотиков, в т.ч. липофильного флюоресцентного красителя Hoechst 33342, который можно визуализировать [49]. Методики lineage tracing предполагают маркировку клетки таким образом, чтобы маркер (рекомбинантный белок или нуклеиновая кислота) передавался дочерним клеткам, но не окружающим неродственным элементам [50]. Отсутствие естественных условий микроокружения является недостатком

ком функциональных исследований, как и сортировки; в функциональных исследованиях, кроме того, невозможно определить «спящие» (дормантные) клетки, которые не делятся [51].

СОК в составе ракового асцита

Асцитическая жидкость при РЯ в целом является крайне туморогенной средой, что согласуется с отрицательным влиянием наличия асцита на прогноз болезни [4]. Возможно, что уникальный потенциал РЯ к имплантационному метастазированию связан с благоприятными условиями для жизнедеятельности СОК в асците и в целом в брюшной полости. Количество СОК в асците при РЯ гораздо выше, чем в первичном и метастатических очагах [52], и большая часть популяции в асците представлена клетками с признаками стволовости, в т.ч. гибридными [53]. Экспрессия гена CD133 повышает выработку молекул адгезии *PECAM1* и *ICAM1*, с помощью которых СОК РЯ прикрепляются к мезотелию брюшины [54]. Клетки РЯ также способны передавать CD44 клеткам мезотелия; внутри последних это запускает секрецию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), облегчая инвазию [55]. Адипоциты большого сальника осуществляют хоуминг СОК, передавая им липиды в качестве источника энергии [56]. Инвазивность клеток РЯ во многом связана с сигналингом через рецепторы цитокинов и других биологически активных молекул, которые в большом количестве содержатся во внеклеточной части асцита [57]. Секреция ММП-9 в CD133+ СОК повышается с активацией NFκаррaB, который в свою очередь активирует хемокины [58]. В асцитической жидкости СОК часто находятся в составе сфероидных колоний, проявляющих большую агрессивность, чем двухмерные культуры [59]. В состав сфероидов могут входить опухольассоциированные макрофаги, выделяющие факторы роста и активирующие Wnt-сигналинг в окружающих СОК [60, 61].

СОК и ответ на химиотерапию

Проводя адьювантную химиотерапию, мы предполагаем, что уничтожаем небольшие группы циркулирующих и диссеминированных опухолевых клеток. Однако СОК может избегать токсического эффекта лечения, ос-

таться жизнеспособной и не идентифицируемой до тех пор, пока микроокружение не станет вновь благоприятствовать размножению; после этого клетка проявит свою туморогенность и воспроизведет всю структуру первичной опухоли [62]. Таким образом, СОК поддерживает структуру опухолевого очага на всех уровнях: от закрепления в клонах драйверной генетической поломки до васкуляризации. Давно продемонстрирован феномен васкулогенной мимикрии при РЯ, когда СОК дают начало внутриопухолевым кровеносным сосудам, производя эндотелиальные клетки, идентичные нормальным [63]. Более позднее исследование с использованием lineage tracing показало также возможность генерации стенок лимфатических сосудов клетками низкодифференцированной серозной аденокарциномы яичника, полученными из асцита [64] (рис. 1).

Интересно, что в ответ на действие цисплатина сфероиды РЯ выделяют внеклеточные везикулы, которые стимулируют миграцию миелоидных супрессоров, выработку ими интерлейкинов-6, 8 (ИЛ-6, 8) и фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF А) [65]. Препараты платины также повышают секрецию ИЛ-6 опухольассоциированными фибробластами [66]. Все это способствует подготовке преметастатической ниши, где клетка переживает период неблагоприятного химиовоздействия. При этом СОК имеют преимущества перед нестволовыми клетками в процессе селекции, и их доля после лечения паклитакселом и цисплатином парадоксально увеличивается [67, 68], особенно в платинорезистентных рецидивных очагах [69]. К таким преимуществам относятся:

1) повышенная способность к уходу в состояние «спячки» или аутофагии – обратимой клеточной смерти [70]. Так называемое стрессиндуцированное преждевременное старение, являющееся механизмом «спячки» СОК, не влияет на функцию теломер [71]. Происходящий арест клеточного цикла в фазе G1 либо G2/M полностью обратим [72], и после возобновления цикла клетки приобретают более высокую туморогенность и активный Wnt-сигналинг [73]. Активные СОК (energetic cancer stem cells) могут одновременно демонстри-

ровать гиперпролиферативный фенотип и экспрессию маркеров «спячки» [74].

Кроме того, в популяции СОК РЯ наблюдается более высокая активность аутофагии, чем в нестволовых раковых клетках [75]. СОК свойственен некий базальный уровень экс-

прессии генов, ассоциированных с аутофагией, и изменение экспрессии как в меньшую, так и большую сторону нарушает гомеостаз СОК, приводя либо к уходу в «спячку», либо к дифференцировке [76];

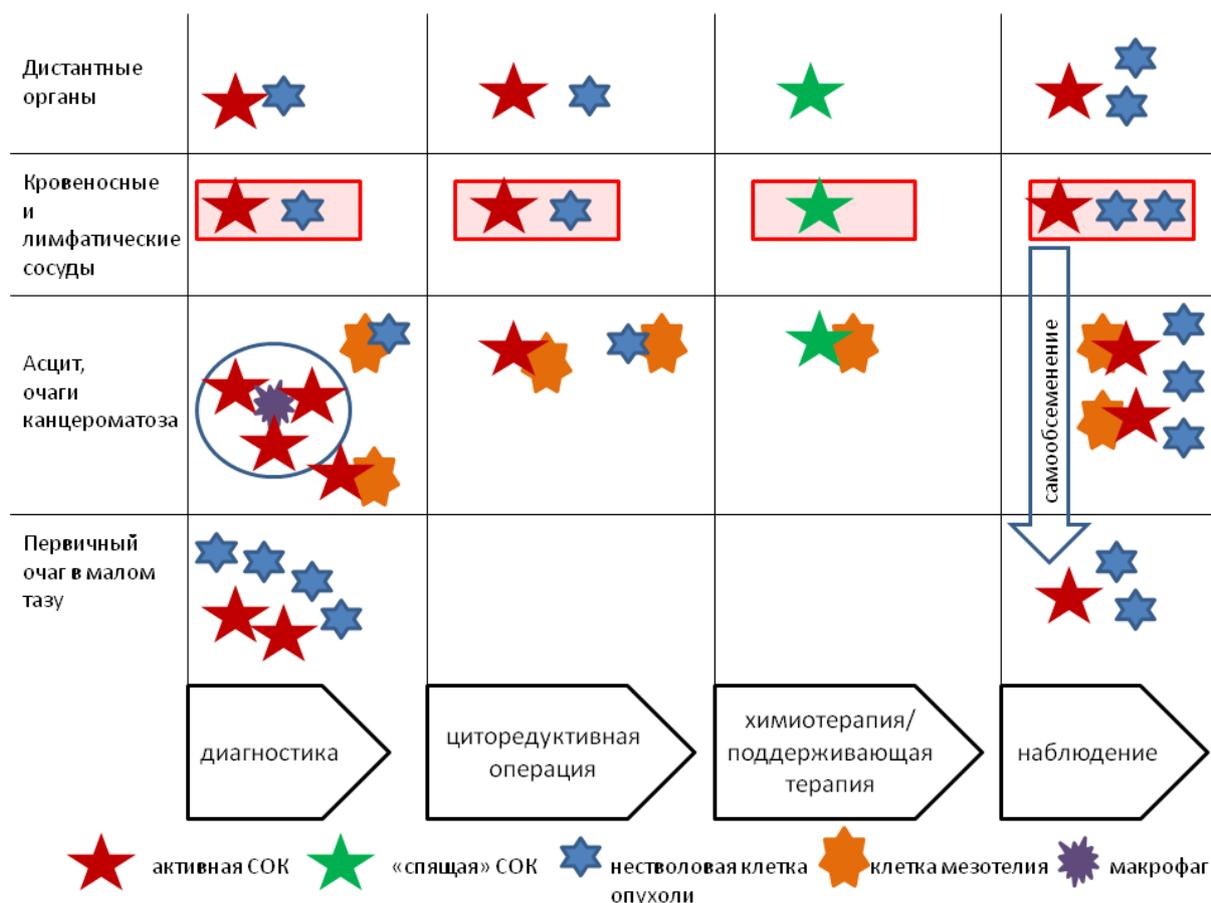


Рис. 1. Возможный сценарий прогрессии распространенного рака яичников с учетом биологических свойств СОК. При первичной диагностике опухоль яичника имеет иерархическую структуру; опухолевые клетки (как СОК, так и нестволовые) могут присутствовать в сосудах, в дистантных органах, очагах канцероматоза и асцитической жидкости. При этом СОК в брюшной полости взаимодействуют с клетками мезотелия, а также формируют сфероиды совместно с макрофагами. Циторедуктивная операция устраняет первичный очаг. Дальнейшее лекарственное лечение элиминирует более дифференцированные клетки, а СОК вводит в состояние «спячки». По окончании лечения (либо на фоне поддерживающей терапии за счет приобретения вторичной резистентности) происходит активация СОК, их пролиферация и мультилинейная дифференцировка. Местный рецидив может развиваться даже при радикальном удалении первичной опухоли за счет самообсеменения циркулирующими СОК, привлеченными благоприятным микроокружением

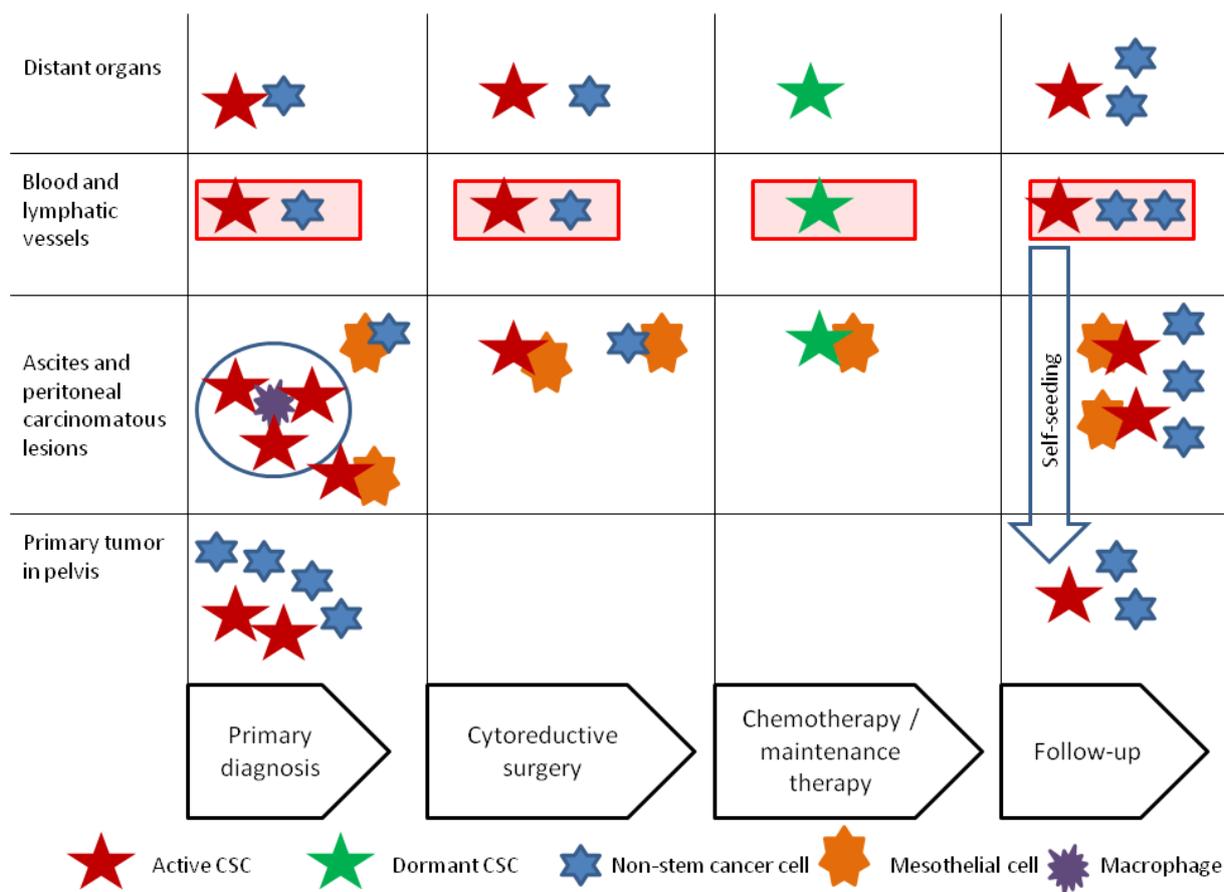


Fig. 1. Possible scenario of the advanced ovarian cancer progression considering the biological properties of CSCs. At the primary diagnosis, the ovarian tumor has a hierarchical structure; tumor cells (both stem and non-stem) may be present in lymphatic and blood vessels, in distant organs, carcinomatous lesions and ascitic fluid. Inside the peritoneal cavity, CSCs interact with mesothelial cells and macrophages, forming spheroids. Cytoreductive surgery removes the primary tumor. Further drug treatment eliminates more differentiated cells and forces CSCs to acquire the dormant phenotype. After the treatment (or during the maintenance therapy, if the secondary resistance occurs) CSCs activate, start to proliferate and differentiate into multiple lineages. Local relapse may occur even after the complete surgical removal of a primary tumor, due to the self-seeding by circulating CSCs, which are attracted by favorable microenvironment

2) особенности метаболизма. СОК приспособливают свой метаболизм к окружающим условиям [77], обеспечивая максимальную энергетическую выгоду при достаточной утилизации свободных радикалов, образование которых, в частности, является основой цитотоксического эффекта платиновых препаратов. Считается, что в гипоксичных участках опухоли СОК замедляют клеточный цикл и получают энергию путем гликолиза, а в условиях нормоксии пролиферируют активнее и используют окислительное фосфорилирование (OXPHOS) [78]. OXPHOS-зависимые

клетки РЯ являются более химиорезистентными и легко адаптируются к недостатку глюкозы [79]. Считается, что в метаболизме СОК важная роль принадлежит обратному эффекту Варбурга, когда СОК инициируют гликолиз в окружающих клетках, а образуемый последними лактат используют как субстрат для выработки АТФ [80]. Высокое содержание лактата в среде повышает экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 через сигналинг PI3K/Akt/mTOR [81]. Активация mTOR также наблюдается в стволовой популяции асцитных клеток, которые имеют усиленный мета-

болизм липидов [82]. СОК РЯ свойственна повышенная концентрация ненасыщенных липидов, напрямую регулируемая NFκappaB-сигналингом [83]. Высокая экспрессия фермента ALDH также влияет на развитие химиорезистентности за счет противостояния оксидативному стрессу [84];

3) усиленный эффлюкс ксенобиотиков – основа метода идентификации «сторонней популяции» – также является способом избежать токсического действия химиопрепарата. В стороне популяции РЯ наряду с гиперэкспрессией транспортера ABCG2 наблюдается повышенная экспрессия OCT4 и NANOG и сниженная чувствительность к цисплатину [85]. Экспрессия ABCG2 регулируется β-катенином [86]. Предполагается, что онкогенные эффекты ABC-транспортеров включают не только эффлюкс, но и регуляцию редокс-статуса, липидного состава мембраны, метаболизма клетки [87];

4) повышенная способность к репарации ДНК. В СОК гиперэкспрессируются многие гены репарации, такие как Brca1, Chek1, Xrcc5 [88]. Впервые это было продемонстрировано на CD133+ СОК глиомы как механизм радиорезистентности [89]; учитывая схожесть цитотоксического действия лучевой терапии и алкилирующих химиопрепаратов, эта особенность может влиять и на эффективность лекарственной терапии. В СОК РЯ, кроме того, высока активность ДНК-полимеразы [90];

5) индукция иммунологической толерантности. СОК обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами [91]. CD133+ клетки «сторонней популяции» РЯ взаимодействуют с Т-хелперами посредством С-С против хемокинового лиганда 5 (CCL5), стимулируя их к выработке ИЛ-10 и ММП-9 [92];

6) иные механизмы. Последние исследования демонстрируют, что в химиорезистентности СОК РЯ важную роль играют мембранные кальциевые каналы (КК). Их гены высоко экспрессируются в СОК, а воздействие ингибиторами КК приводит к снижению экспрессии антиапоптотических белков и активации каспаз. Авторы предполагают, что это связано с фосфорилированием АКТ и ERK при помощи цитоплазматического кальция [93].

СОК РЯ в диагностике и лечении

Вероятно, в ближайшее время в клинической практике СОК будут использоваться как прогностический и предиктивный биомаркер, учитывая растущее число данных о взаимосвязях между экспрессией стволовых маркеров, ВВП и общей выживаемостью пациенток. Хотя не все авторы приходят к одинаковым выводам: повышенная экспрессия CD24, CD44 и CD117 не всегда наблюдается в сфероиде в сравнении с адгерентными клетками [94]; тканевая экспрессия CD133 и CD117 может локализоваться в разных участках одного образца [95], а экспрессия стволового фактора NANOG в ткани низкодифференцированной серозной аденокарциномы в работе N. Kenda Šuster et al. не влияла на прогноз болезни [96]. В связи с этим необходима стандартизация методик детекции и проведение крупных метаанализов полученных данных.

Реализовать потенциал СОК в терапии сложнее: стволовость не является следствием какого-либо определенного, специфического сигналинга, процесс приобретения стволовых свойств во многом схож с эпителиально-мезенхимальным переходом; маркеры СОК не уникальны и встречаются в нормальных стволовых клетках, но самая главная проблема – это пластичность фенотипа, в т.ч. «спячка» клеток [97].

Вышеупомянутая активация Wnt-сигналинга в СОК может быть эпигенетической, т.е. обратимой [98]. Более того, РЯ – одна из опухолей, СОК которой часто демонстрируют промежуточный (не строго эпителиальный и не строго мезенхимальный) фенотип [99]. Это помогает им переключаться между «движением и ростом» (go or grow), т.е. пролиферацией либо миграцией и инвазией [100]. В пользу данной гипотезы свидетельствует обнаружение KI67+ и KI67(-)-субпопуляций среди СОК РЯ [101]. Состояние промежуточного фенотипа поддерживается микроокружением опухоли, имитирующим состояние хронического подострого воспаления [102].

За счет уникальных адаптационных способностей СОК трудно определить, какие клеточные элементы подлежат элиминации и как оценить эффективность воздействия. Приме-

нение терапии против поверхностных маркеров может оказаться неэффективным: например, общий для РЯ и рака поджелудочной железы (РПЖ) стволовой маркер CD44 является рецептором гиалуронана, при этом препарат, связывающий гиалуроновую кислоту в опухолевом микроокружении, оказался неэффективным при РПЖ (NCT 02715804). Для РЯ активные клинические исследования по элиминации СОК пока немногочисленны. В фазе 1 изучается применение SPL-108 – анти-CD44 – в комбинации с еженедельными введениями паклитаксела у пациенток с рецидивным либо метастатическим платинорезистентным РЯ при наличии сильного либо умеренного положительного иммуногистохимического окрашивания на CD44 в не менее чем 20 % опухолей (NCT03078400). Ингибиторы сигнального пути Wnt DKN-01 и ETC-1922159 изучаются в фазе 2 при рецидивном РЯ и в фазе 1 при распространенном РЯ соответственно (NCT03395080, NCT02521844). Помимо тар-

гетных препаратов, нацеленных на определенные сигнальные пути и поверхностные маркеры, потенциальной стратегией может быть инициация дифференцировки СОК в менее агрессивные клетки [103]. Интересное применение СОК предложили К. Kleinmanns et al.: авторы использовали CD24 как маркер для флюоресцентно-контролируемой хирургии с целью повышения оптимальности циторедукции при РЯ [104]. Данное исследование было преклиническим.

Заключение. Таким образом, изучение стволовых опухолевых клеток рака яичников – активно развивающееся направление, которое представляет как фундаментальный, так и практический интерес для онколога. Литературные данные демонстрируют ключевую роль СОК в канцерогенезе РЯ, однако точные механизмы их жизнедеятельности, противостояния химиотерапевтическому воздействию и отличия от более зрелых опухолевых клеток еще предстоит изучить.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-315-90011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. URL: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed (дата обращения: 20.04.2020).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236.
3. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD. URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017 (дата обращения: 20.04.2020).
4. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24 (Suppl. 6): 24–32.
5. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976; 194: 23–28.
6. Schwarz R.F., Ng C.K., Cooke S.L., Newman S., Temple J., Piskorz A.M., Gale D., Sayal K., Murtaza M., Baldwin P.J., Rosenfeld N., Earl H.M., Sala E., Jimenez-Linan M., Parkinson C.A., Markowitz F., Brenton J.D. Spatial and temporal heterogeneity in high-grade serous ovarian cancer: a phylogenetic analysis. PLoS Med. 2015; 12 (2): e1001789. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001789. PMID: 25710373. PMCID: PMC4339382.
7. Apostoli A.J., Ailles L. Clonal evolution and tumor-initiating cells: New dimensions in cancer patient treatment. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2016; 53 (1): 40–51. DOI: 10.3109/10408363.2015.1083944.
8. Ge Y., Fuchs E. Stretching the limits: from homeostasis to stem cell plasticity in wound healing and cancer. Nat. Rev. Genet. 2018; 19 (5): 311–325. DOI: 10.1038/nrg.2018.9.

9. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997; 3: 730–737.
10. Hamburger A.W., Salmon S.E. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science.* 1977; 197: 461–463.
11. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B., Kurrey N.K. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005; 65 (8): 3025–3029. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3931.
12. Szotek P.P., Pieretti-Vanmarcke R., Masiakos P.T., Dinulescu D.M., Connolly D., Foster R., Dombkowski D., Preffer F., Maclaughlin D.T., Donahoe P.K. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2006; 103 (30): 11154–11159. DOI: 10.1073/pnas.0603672103. PMID: 16849428. PMCID: PMC1544057.
13. Zhang S., Balch C., Chan M.W., Lai H.C., Matei D., Schilder J.M., Yan P.S., Huang T.H., Nephew K.P. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res.* 2008; 68 (11): 4311–4320. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0364. PMID: 18519691. PMCID: PMC2553722.
14. Alvero A.B., Chen R., Fu H.H., Montagna M., Schwartz P.E., Rutherford T., Silasi D.A., Steffensen K.D., Waldstrom M., Visintin I., Mor G. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle.* 2009; 8 (1): 158–166. DOI: 10.4161/cc.8.1.7533. PMID: 19158483. PMCID: PMC3041590.
15. Flesken-Nikitin A., Hwang C.I., Cheng C.Y., Michurina T.V., Enikolopov G., Nikitin A.Y. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature.* 2013; 495 (7440): 241–245. DOI: 10.1038/nature11979.
16. Krivtsov A.V., Twomey D., Feng Z., Stubbs M.C., Wang Y., Faber J., Levine J.E., Wang J., Hahn W.C., Gilliland D.G., Golub T.R., Armstrong S.A. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature.* 2006; 442: 818–822. DOI: 10.1038/nature04980.
17. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Kastan M.B., Doroshow J.H., Tepper J.E. (eds). *Abeloff's Clinical Oncology.* 6th Edition. Elsevier; 2020. 2072. DOI: 10.1016/C2015-0-05400-4.
18. Janiszewska M. The microcosmos of intratumor heterogeneity: the space-time of cancer evolution. *Oncogene.* 2020; 39: 2031–2039. DOI: 10.1038/s41388-019-1127-5.
19. Lu X., Kang Y. Cell fusion hypothesis of the cancer stem cell. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011; 714: 129–140. DOI: 10.1007/978-94-007-0782-5_6.
20. Ischenko I., Zhi J., Moll U.M., Nemajerova A., Petrenko O. Direct reprogramming by oncogenic Ras and Myc. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2013; 110 (10): 3937–3942. DOI: 10.1073/pnas.1219592110.
21. Nguyen V.H.L., Hough R., Bernaudo S., Peng C. Wnt/ β -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis. *J. Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 122. DOI: 10.1186/s13048-019-0596-z. PMID: 31829231. PMCID: PMC6905042.
22. Nagendra P.B., Goad J., Nielsen S., Rassam L., Lombard J.M., Nahar P., Tanwar P.S. Ovarian hormones through Wnt signalling regulate the growth of human and mouse ovarian cancer initiating lesions. *Oncotarget.* 2016; 7 (40): 64836–64853. DOI: 10.18632/oncotarget.11711. PMID: 27588493. PMCID: PMC5323120.
23. Kotrbová A., Ovesná P., Gybel' T., Radaszkiewicz T., Bednaříková M., Hausnerová J., Jandáková E., Minář L., Crha I., Weinberger V., Závěský L., Bryja V., Pospíchalová V. WNT signaling inducing activity in ascites predicts poor outcome in ovarian cancer. *Theranostics.* 2020; 10 (2): 537–552. DOI: 10.7150/thno.37423. PMID: 31903136. PMCID: PMC6929979.
24. Nagaraj A.B., Joseph P., Kovalenko O., Singh S., Armstrong A., Redline R., Resnick K., Zanotti K., Waggoner S., DiFeo A. Critical role of Wnt/ β -catenin signaling in driving epithelial ovarian cancer platinum resistance. *Oncotarget.* 2015; 6 (27): 23720–23734. DOI: 10.18632/oncotarget.4690. PMID: 26125441. PMCID: PMC4695147.
25. Bar J., Grelewski P., Deszcz I., Noga L., Hirnle L., Lis-Nawara A. Association between p53 protein phosphorylated at serine 20 expression and ovarian carcinoma stem cells phenotype: correlation with clinicopathological parameters of ovarian cancer. *Neoplasma.* 2019; 2019: 181012N764.
26. Deng J., Bai X., Feng X., Ni J., Beretov J., Graham P., Li Y. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 618. DOI: 10.1186/s12885-019-5824-9.

27. Motoshara T., Masuko S., Ishimoto T., Yae T., Onishi N., Muraguchi T., Hirao A., Matsuzaki Y., Tashiro H., Katabuchi H., Saya H., Nagano O. Transient depletion of p53 followed by transduction of c-Myc and K-Ras converts ovarian stem-like cells into tumor-initiating cells. *Carcinogenesis*. 2011; 32 (11): 1597–1606. DOI: 10.1093/carcin/bgr183. PMID: 21828057.
28. Wang D., Xiang T., Zhao Z., Lin K., Yin P., Jiang L., Liang Z., Zhu B. Autocrine interleukin-23 promotes self-renewal of CD133+ ovarian cancer stem-like cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (46): 76006–76020. DOI: 10.18632/oncotarget.12579. PMID: 27738346. PMCID: PMC5342794.
29. Thankamony A.P., Saxena K., Murali R., Jolly M.K., Nair R. Cancer Stem Cell Plasticity – A Deadly Deal. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 79. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00079. PMID: 32426371. PMCID: PMC7203492.
30. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J., Clarke M.F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (7): 3983–3988.
31. Yang L., Shi P., Zhao G., Xu J., Peng W., Zhang J., Zhang G., Wang X., Dong Z., Chen F., Cui H. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct. Target Ther*. 2020; 5: 8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5.
32. Ferrandina G., Bonanno G., Pierelli L., Perillo A., Procoli A., Mariotti A., Corallo M., Martinelli E., Rutella S., Paglia A., Zannoni G., Mancuso S., Scambia G. Expression of CD133-1 and CD133-2 in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008; 18 (3): 506–514. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01056.x. PMID: 17868344.
33. Zhang J., Guo X., Chang D.Y., Rosen D.G., Mercado-Uribe I., Liu J. CD133 expression associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Mod. Pathol*. 2012; 25 (3): 456–464. DOI: 10.1038/mod-pathol.2011.170.
34. Bourguignon L.Y., Peyrollier K., Xia W., Gilad E. Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells. *J. Biol. Chem*. 2008; 283: 17635–17651.
35. Zhu Y., Zhang H., Zhang G., Shi Y., Huang J. Co-expression of CD44/MyD88 is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann. Transl. Med*. 2019; 7 (5): 91. DOI: 10.21037/atm.2019.01.28. PMID: 31019941. PMCID: PMC6462660.
36. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S., Lai H.C., Wong A.S. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/beta-catenin-ATP-binding cassette G2 signaling. *Oncogene*. 2013; 32: 2767–2781. DOI: 10.1038/onc.2012.290.
37. Yang B., Yan X., Liu L., Jiang C., Hou S. Overexpression of the cancer stem cell marker CD117 predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients: evidence from meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017; 10: 2951–2961. DOI: 10.2147/OTT.S136549. PMID: 28652777. PMCID: PMC5476715.
38. Gao M.Q., Choi Y.P., Kang S., Youn J.H., Cho N.H. CD24+ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene*. 2010; 29 (18): 2672–2680. DOI: 10.1038/onc.2010.35. PMID: 20190812.
39. Burgos-Ojeda D., Wu R., McLean K., Chen Y.C., Talpaz M., Yoon E., Cho K.R., Buckanovich R.J. CD24+ Ovarian Cancer Cells Are Enriched for Cancer-Initiating Cells and Dependent on JAK2 Signaling for Growth and Metastasis. *Mol. Cancer. Ther*. 2015; 14 (7): 1717–1727. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0607. PMID: 25969154. PMCID: PMC4496272.
40. Meng E., Long B., Sullivan P., McClellan S., Finan M.A., Reed E., Shevde L., Rocconi R.P. CD44+/CD24- ovarian cancer cells demonstrate cancer stem cell properties and correlate to survival. *Clin. Exp. Metastasis*. 2012; 29 (8): 939–948. DOI: 10.1007/s10585-012-9482-4. PMID: 22610780.
41. Rebolledo-Rios R., Venton G., Sánchez-Redondo S., Iglesias I., Felip C., Fournet G., González E., Romero Fernández W., Borroto Escuela D.O., Di Stefano B., Penarroche-Díaz R., Martin G., Ceylan I., Costello R., Perez-Alea M. Dual disruption of aldehyde dehydrogenases 1 and 3 promotes functional changes in the glutathione redox system and enhances chemosensitivity in nonsmall cell lung cancer. *Oncogene*. 2020; 39 (13): 2756–2771. DOI: 10.1038/s41388-020-1184-9. PMID: 32015486. PMCID: PMC7098886.
42. Kuroda T., Hirohashi Y., Torigoe T., Yasuda K., Takahashi A., Asanuma H., Morita R., Mariya T., Asano T., Mizuuchi M., Saito T., Sato N. ALDH1-high ovarian cancer stem-like cells can be isolated from serous and clear cell adenocarcinoma cells, and ALDH1 high expression is associated with poor prognosis. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65158. DOI: 10.1371/journal.pone.0065158. PMID: 23762304. PMCID: PMC3675199.

43. *Ruscito I., Darb-Esfahani S., Kulbe H., Bellati F., Zizzari I.G., Rahimi Koshkaki H., Napoletano C., Caserta D., Rughetti A., Kessler M., Sehoul J., Nuti M., Braicu E.I.* The prognostic impact of cancer stem-like cell biomarker aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2018; 150 (1): 151–157. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.006. PMID: 29753392.
44. *Lupia M., Angiolini F., Bertalot G., Freddi S., Sachsenmeier K.F., Chisci E., Kutryb-Zajac B., Confalonieri S., Smolenski R.T., Giovannoni R., Colombo N., Bianchi F., Cavallaro U.* CD73 Regulates Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer-Initiating Cells. *Stem. Cell Reports.* 2018; 10 (4): 1412–1425. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.02.009. PMID: 29551673. PMCID: PMC5998305.
45. *Li H., Lv M., Qiao B., Li X.* Blockade of CD73/adenosine axis improves the therapeutic efficacy of docetaxel in epithelial ovarian cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 299 (6): 1737–1746. DOI: 10.1007/s00404-019-05139-3. PMID: 30941556.
46. *Connor E.V., Saygin C., Braley C., Wiechert A.C., Karunanithi S., Crean-Tate K., Abdul-Karim F.W., Michener C.M., Rose P.G., Lathia J.D., Reizes O.* Thy-1 predicts poor prognosis and is associated with self-renewal in ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 112. DOI: 10.1186/s13048-019-0590-5. PMID: 31735168. PMCID: PMC6858973.
47. *Winterhoff B.J., Maile M., Mitra A.K., Sebe A., Bazzaro M., Geller M.A., Abrahante J.E., Klein M., Hellweg R., Mullany S.A., Beckman K., Daniel J., Starr T.K.* Single cell sequencing reveals heterogeneity within ovarian cancer epithelium and cancer associated stromal cells. *Gynecol. Oncol.* 2017; 144 (3): 598–606. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.015. PMID: 28111004. PMCID: PMC5316302.
48. *Dontu G., Abdallah W.M., Foley J.M., Jackson K.W., Clarke M.F., Kawamura M.J., Wicha M.S.* In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes. Dev.* 2003; 17 (10): 1253–1270. DOI: 10.1101/gad.1061803.
49. *Golebiewska A., Brons N.H.C., Bjerkvig R., Niclou S.P.* Critical appraisal of the side population assay in stem cell and cancer stem cell research. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8 (2): 136–147. DOI: 10.1016/j.stem.2011.01.007.
50. *Kretzschmar K., Watt F.M.* Lineage Tracing. *Cell.* 2012; 148 (1-2): 33–45. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.002.
51. *Pastrana E., Silva-Vargas V., Doetsch F.* Eyes wide open: a critical review of sphere-formation as an assay for stem cells. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8 (5): 486–498. DOI: 10.1016/j.stem.2011.04.007.
52. *Stewart J.M., Shaw P.A., Gedye C., Bernardini M.Q., Neel B.G., Ailles L.E.* Phenotypic heterogeneity and instability of human ovarian tumor-initiating cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2011; 108 (16): 6468–6473. DOI: 10.1073/pnas.1005529108.
53. *Кайгородова Е.В., Федулова Н.В., Очиров М.О., Дьяков Д.А., Молчанов С.В., Часовских Н.Ю.* Различные популяции опухолевых клеток в асцитической жидкости больных раком яичников. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (1): 50–58. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-50-58.
54. *Roy L., Bobbs A., Sattler R., Kurkewich J.L., Dausinas P.B., Nallathamby P., Cowden Dahl K.D.* CD133 Promotes Adhesion to the Ovarian Cancer Metastatic Niche. *Cancer Growth Metastasis.* 2018; 11. DOI: 10.1177/1179064418767882. PMID: 29662326. PMCID: PMC5894897.
55. *Nakamura K., Sawada K., Kinose Y., Yoshimura A., Toda A., Nakatsuka E., Hashimoto K., Mabuchi S., Morishige K.I., Kurachi H., Lengyel E., Kimura T.* Exosomes Promote Ovarian Cancer Cell Invasion through Transfer of CD44 to Peritoneal Mesothelial Cells. *Mol. Cancer Res.* 2017; 15 (1): 78–92. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0191. PMID: 27758876.
56. *Nieman K.M., Kenny H.A., Penicka C.V., Ladanyi A., Buell-Gutbrod R., Zillhardt M.R., Romero I.L., Carey M.S., Mills G.B., Hotamisligil G.S., Yamada S.D., Peter M.E., Gwin K., Lengyel E.* Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat. Med.* 2011; 17 (11): 1498–1503. DOI: 10.1038/nm.2492. PMID: 22037646. PMCID: PMC4157349.
57. *Worzfeld T., Pogge von Strandmann E., Huber M., Adhikary T., Wagner U., Reinartz S., Müller R.* The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Front. Oncol.* 2017; 7: 24. DOI: 10.3389/fonc.2017.00024. PMID: 28275576. PMCID: PMC5319992.
58. *Long H., Xie R., Xiang T., Zhao Z., Lin S., Liang Z., Chen Z., Zhu B.* Autocrine CCL5 signaling promotes invasion and migration of CD133+ ovarian cancer stem-like cells via NF- κ B-mediated MMP-9 upregulation. *Stem. Cells.* 2012; 30 (10): 2309–2319. DOI: 10.1002/stem.1194. PMID: 22887854.
59. *Chen J., Wang J., Chen D., Yang J., Yang C., Zhang Y., Zhang H., Dou J.* Evaluation of characteristics of CD44+CD117+ ovarian cancer stem cells in three dimensional basement membrane extract scaffold versus two dimensional monocultures. *BMC Cell Biol.* 2013; 14: 7. DOI: 10.1186/1471-2121-14-7. PMID: 23368632. PMCID: PMC3565868.

60. Yin M., Li X., Tan S., Zhou H.J., Ji W., Bellone S., Xu X., Zhang H., Santin A.D., Lou G., Min W. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (11): 4157–4173. DOI: 10.1172/JCI87252. PMID: 27721235. PMCID: PMC5096908.
61. Raghavan S., Mehta P., Xie Y., Lei Y.L., Mehta G. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7 (1): 190. DOI: 10.1186/s40425-019-0666-1. PMID: 31324218. PMCID: PMC6642605.
62. Luo L., Zeng J., Liang B., Zhao Z., Sun L., Cao D., Yang J., Shen K. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp. Mol. Pathol.* 2011; 91 (2): 596–602. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.005. PMID: 21787767.
63. Alvero A.B., Fu H.H., Holmberg J., Visintin I., Mor L., Marquina C.C., Oidtman J., Silasi D.A., Mor G. Stem-like ovarian cancer cells can serve as tumor vascular progenitors. *Stem Cells.* 2009; 27 (10): 2405–2413. DOI: 10.1002/stem.191. PMID: 19658191. PMCID: PMC2783765.
64. Krishnapriya S., Sidhanth C., Manasa P., Sneha S., Bindhya S., Nagare R.P., Ramachandran B., Vishwanathan P., Murhekar K., Shirley S., Ganesan T.S. Cancer stem cells contribute to angiogenesis and lymphangiogenesis in serous adenocarcinoma of the ovary. *Angiogenesis.* 2019; 22 (3): 441–455. DOI: 10.1007/s10456-019-09669-x. PMID: 31161471.
65. Vera N., Acuña-Gallardo S., Grünenwald F., Caceres-Verschae A., Realini O., Acuña R., Lladser A., Illanes S.E., Varas-Godoy M. Small Extracellular Vesicles Released from Ovarian Cancer Spheroids in Response to Cisplatin Promote the Pro-Tumorigenic Activity of Mesenchymal Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4972. DOI: 10.3390/ijms20204972. PMID: 31600881. PMCID: PMC6834150.
66. Wang Y., Zong X., Mitra S., Mitra A.K., Matei D., Nephew K.P. IL-6 mediates platinum-induced enrichment of ovarian cancer stem cells. *JCI Insight.* 2018; 3 (23): e122360. DOI: 10.1172/jci.insight.122360. PMID: 30518684. PMCID: PMC6328027.
67. Abubaker K., Luwor R.B., Zhu H., McNally O., Quinn M.A., Burns C.J., Thompson E.W., Findlay J.K., Ahmed N. Inhibition of the JAK2/STAT3 pathway in ovarian cancer results in the loss of cancer stem cell-like characteristics and a reduced tumor burden. *BMC Cancer.* 2014; 14: 317. DOI: 10.1186/1471-2407-14-317. PMID: 24886434. PMCID: PMC4025194.
68. Latifi A., Abubaker K., Castrechini N., Ward A.C., Liongue C., Dobill F., Kumar J., Thompson E.W., Quinn M.A., Findlay J.K., Ahmed N. Cisplatin treatment of primary and metastatic epithelial ovarian carcinomas generates residual cells with mesenchymal stem cell-like profile. *J. Cell Biochem.* 2011; 112 (10): 2850–2864. DOI: 10.1002/jcb.23199. PMID: 21618587.
69. Steg A.D., Bevis K.S., Katre A.A., Ziebarth A., Dobbin Z.C., Alvarez R.D., Zhang K., Conner M., Landen C.N. Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (3): 869–881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2188.
70. Crea F., Nur Saidy N.R., Collins C.C., Wang Y. The epigenetic/noncoding origin of tumor dormancy. *Trends Mol. Med.* 2015; 21 (4): 206–211. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.005.
71. Ravindran Menon D., Hammerlindl H., Torrano J., Schaidler H., Fujita M. Epigenetics and metabolism at the crossroads of stress-induced plasticity, stemness and therapeutic resistance in cancer. *Theranostics.* 2020; 10 (14): 6261–6277. DOI: 10.7150/thno.42523. PMID: 32483452. PMCID: PMC7255038.
72. De Angelis M.L., Francescangeli F., La Torre F., Zeuner A. Stem Cell Plasticity and Dormancy in the Development of Cancer Therapy Resistance. *Front. Oncol.* 2019; 9: 626. DOI: 10.3389/fonc.2019.00626.
73. Milanovic M., Fan D.N.Y., Belenki D., Däbritz J.H.M., Zhao Z., Yu Y., Dörr J.R., Dimitrova L., Lenze D., Monteiro Barbosa I.A., Mendoza-Parra M.A., Kanashova T., Metzner M., Pardon K., Reimann M., Trumpp A., Dörken B., Zuber J., Gronemeyer H., Hummel M., Dittmar G., Lee S., Schmitt C.A. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature.* 2018; 553 (7686): 96–100. DOI: 10.1038/nature25167.
74. Sotgia F., Fiorillo M., Lisanti M.P. Hallmarks of the cancer cell of origin: Comparisons with "energetic" cancer stem cells (e-CSCs). *Aging (Albany NY).* 2019; 11 (3): 1065–1068. DOI: 10.18632/aging.101822.
75. Pagotto A., Pilotto G., Mazzoldi E.L., Nicoletto M.O., Frezzini S., Pastò A., Amadori A. Autophagy inhibition reduces chemoresistance and tumorigenic potential of human ovarian cancer stem cells. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (7): e2943. DOI: 10.1038/cddis.2017.327.

76. Sharif T., Martell E., Dai C., Kennedy B.E., Murphy P., Clements D.R., Kim Y., Lee P.W., Gujar S.A. Autophagic homeostasis is required for the pluripotency of cancer stem cells. *Autophagy*. 2017; 13 (2): 264–284. DOI: 10.1080/15548627.2016.1260808. PMID: 27929731. PMCID: PMC5324853.
77. Gammon L., Biddle A., Heywood H.K., Johannessen A.C., Mackenzie I.C. Sub-sets of cancer stem cells differ intrinsically in their patterns of oxygen metabolism. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62493. DOI: 10.1371/journal.pone.0062493. PMID: 23638097. PMCID: PMC3640080.
78. Chang C.W., Chen Y.S., Chou S.H., Han C.L., Chen Y.J., Yang C.C., Huang C.Y., Lo J.F. Distinct sub-populations of head and neck cancer cells with different levels of intracellular reactive oxygen species exhibit diverse stemness, proliferation, and chemosensitivity. *Cancer Res*. 2014; 74 (21): 6291–305. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0626.
79. Dar S., Chhina J., Mert I., Chitale D., Buekers T., Kaur H., Giri S., Munkarah A., Rattan R. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 8760. DOI: 10.1038/s41598-017-09206-0. PMID: 28821788. PMCID: PMC5562731.
80. El Hout M., Cosialls E., Mehrpour M., Hamai A. Crosstalk between autophagy and metabolic regulation of cancer stem cells. *Mol. Cancer*. 2020; 19 (1): 27. DOI: 10.1186/s12943-019-1126-8.
81. Huang C., Sheng S., Li R., Sun X., Liu J., Huang G. Lactate promotes resistance to glucose starvation via upregulation of Bcl-2 mediated by mTOR activation. *Oncol. Rep*. 2015; 33 (2): 875–884. DOI: 10.3892/or.2014.3655.
82. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Ogishima J., Eguchi S., Yamashita A., Tomio K., Komatsu A., Wada-Hiraike O., Oda K., Nagamatsu T., Osuga Y., Fujii T. Detachment from the primary site and suspension in ascites as the initial step in metabolic reprogramming and metastasis to the omentum in ovarian cancer. *Oncol. Lett*. 2018; 15 (1): 1357–1361. DOI: 10.3892/ol.2017.7388. PMID: 29399186. PMCID: PMC5772787.
83. Li J., Condello S., Thomes-Pepin J., Ma X., Xia Y., Hurley T.D., Matei D., Cheng J.X. Lipid Desaturation Is a Metabolic Marker and Therapeutic Target of Ovarian Cancer Stem Cells. *Cell Stem. Cell*. 2017; 20 (3): 303–314. DOI: 10.1016/j.stem.2016.11.004. PMID: 28041894. PMCID: PMC5337165.
84. Singh S., Brocker C., Koppaka V., Chen Y., Jackson B.C., Matsumoto A., Thompson D.C., Vasiliou V. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radic. Biol. Med*. 2013; 56: 89–101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010. PMID: 23195683. PMCID: PMC3631350.
85. Hu L., McArthur C., Jaffe R.B. Ovarian cancer stem-like side-population cells are tumourigenic and chemoresistant. *Br. J. Cancer*. 2010; 102 (8): 1276–1283. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605626.
86. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S., Lai H.C., Wong A.S. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/ β -catenin-ATP-binding cassette G2 signaling. *Oncogene*. 2013; 32 (22): 2767–2781. DOI: 10.1038/onc.2012.290. PMID: 22797058.
87. Begicevic R.R., Falasca M. ABC Transporters in Cancer Stem Cells: Beyond Chemoresistance. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18 (11): 2362. DOI: 10.3390/ijms18112362.
88. Zhang M., Behbod F., Atkinson R.L., Landis M.D., Kittrell F., Edwards D., Medina D., Tsimelzon A., Hilsenbeck S., Green J.E., Michalowska A.M., Rosen J.M. Identification of tumor-initiating cells in a p53-null mouse model of breast cancer. *Cancer Res*. 2008; 68 (12): 4674–4682. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6353.
89. Bao S., Wu Q., McLendon R.E., Hao Y., Shi Q., Hjelmeland A.B., Dewhirst M.W., Bigner D.D., Rich J.N. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 2006; 444 (7120): 756–760. DOI: 10.1038/nature05236.
90. Srivastava A.K., Han C., Zhao R., Cui T., Dai Y., Mao C., Zhao W., Zhang X., Yu J., Wang Q.E. Enhanced expression of DNA polymerase eta contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112 (14): 4411–4416. DOI: 10.1073/pnas.1421365112. PMID: 25831546. PMCID: PMC4394248.
91. Maccalli C., Rasul K.I., Elawad M., Ferrone S. The role of cancer stem cells in the modulation of anti-tumor immune responses. *Semin Cancer Biol*. 2018; 53: 189–200. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.09.006.
92. You Y., Li Y., Li M., Lei M., Wu M., Qu Y., Yuan Y., Chen T., Jiang H. Ovarian cancer stem cells promote tumour immune privilege and invasion via CCL5 and regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol*. 2018; 191 (1): 60–73. DOI: 10.1111/cei.13044. PMID: 28868628. PMCID: PMC5721255.
93. Lee H., Kim J.W., Kim D.K., Choi D.K., Lee S., Yu J.H., Kwon O.B., Lee J., Lee D.S., Kim J.H., Min S.H. Calcium Channels as Novel Therapeutic Targets for Ovarian Cancer Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21 (7). DOI: 10.3390/ijms21072327.

94. *Martínez-Serrano M.J., Caballero-Baños M., Vilella R., Vidal L., Pahisa J., Martínez-Roman S.* Is sphere assay useful for the identification of cancer initiating cells of the ovary? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; 25 (1): 12–17. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000320.
95. *Zeng J., Ruan J., Luo L., Shi J., Cui Q., Yang J., Shen K.* Molecular portraits of heterogeneity related to cancer stem cells in human ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2014; 24 (1): 29–35. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000024. PMID: 24300467.
96. *Kenda Šuster N., Frković Grazio S., Virant-Klun I., Verdenik I., Smrkolj Š.* Cancer Stem Cell-Related Marker NANOG Expression in Ovarian Serous Tumors: A Clinicopathological Study of 159 Cases. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017; 27 (9): 2006–2013. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001105. PMID: 28906309.
97. *Chen W., Dong J., Haiech J., Kilhoffer M.C., Zeniou M.* Cancer Stem Cell Quiescence and Plasticity as Major Challenges in Cancer Therapy. *Stem. Cells Int.* 2016; 2016: 1740936. DOI: 10.1155/2016/1740936.
98. *Ong M.S., Cai W., Yuan Y., Leong H.C., Tan T.Z., Mohammad A., You M.L., Arfuso F., Goh B.C., Warrior S., Sethi G., Tolwinski N.S., Lobie P.E., Yap C.T., Hooi S.C., Huang R.Y., Kumar A.P.* 'Lnc'-ing Wnt in female reproductive cancers: therapeutic potential of long non-coding RNAs in Wnt signalling. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174 (24): 4684–4700. DOI: 10.1111/bph.13958. PMID: 28736855. PMCID: PMC5727316.
99. *Strauss R., Li Z.Y., Liu Y., Beyer I., Persson J., Sova P., Möller T., Pesonen S., Hemminki A., Hamerlik P., Drescher C., Urban N., Bartek J., Lieber A.* Analysis of epithelial and mesenchymal markers in ovarian cancer reveals phenotypic heterogeneity and plasticity. *PLoS One.* 2011; 6 (1): e16186. DOI: 10.1371/journal.pone.0016186.
100. *Shiwarski D.J., Shao C., Bill A., Kim J., Xiao D., Bertrand C.A., Seethala R.S., Sano D., Myers J.N., Ha P., Grandis J., Gaither L.A., Puthenveedu M.A., Duvvuri U.* To "grow" or "go": TMEM16A expression as a switch between tumor growth and metastasis in SCCHN. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (17): 4673–4688. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0363. PMID: 24919570. PMCID: PMC4160843.
101. *Parte S.C., Batra S.K., Kakar S.S.* Characterization of stem cell and cancer stem cell populations in ovary and ovarian tumors. *J. Ovarian Res.* 2018; 11 (1): 69. DOI: 10.1186/s13048-018-0439-3.
102. *Jolly M.K., Boareto M., Huang B., Jia D., Lu M., Ben-Jacob E., Onuchic J.N., Levine H.* Implications of the Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotype in Metastasis. *Front. Oncol.* 2015; 5: 155. DOI: 10.3389/fonc.2015.00155. PMID: 26258068. PMCID: PMC4507461.
103. *Vessoni A.T., Filippi-Chiela E.C., Lenz G., Batista L.F.Z.* Tumor propagating cells: drivers of tumor plasticity, heterogeneity, and recurrence. *Oncogene.* 2020; 39: 2055–2068. DOI: 10.1038/s41388-019-1128-4.
104. *Kleinmanns K., Fosse V., Davidson B., de Jalón E.G., Tenstad O., Bjørge L., McCormack E.* CD24-targeted intraoperative fluorescence image-guided surgery leads to improved cytoreduction of ovarian cancer in a preclinical orthotopic surgical model. *EBioMedicine.* 2020; 56: 102783. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102783. PMID: 32454402. PMCID: PMC7248677.

Поступила в редакцию 20.06.2020; принята 18.07.2020.

Авторский коллектив

Генинг Снежанна Олеговна – аспирант третьего года обучения по специальности «Онкология» кафедры онкологии и лучевой диагностики, ассистент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sgening@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-6659>.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; заведующая гинекологическим отделением, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432048, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 60; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Образец цитирования

Генинг С.О., Антонеева И.И. Роль стволовых опухолевых клеток в канцерогенезе рака яичников. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 82–103. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-82-103.

ROLE OF CANCER STEM CELLS IN OVARIAN CARCINOGENESIS

S.O. Gening¹, I.I. Antoneeva^{1,2}¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;²Ulyanovsk Regional Oncological Clinic, Ulyanovsk, Russia

Ovarian cancer (OC) is an aggressive malignant tumor (MT) with a relapsing course and a low 5-year survival rate. Most cases are diagnosed at advanced stages, while treatment options for OC are limited. Thus, the development of primary or secondary resistance to standard chemotherapy is often fatal for patients. MT heterogeneity contributes to the survival of the most adapted cells during the selection; such cells need high tumorigenicity in the site of a disease for further expansion of the surviving clone and fixation of a stable phenotype in the focus. Cancer stem cells (CSCs) combine these characteristics and are at the top of the hierarchical tumor structure. Their biological properties, such as the ability to self-renewal, and multilinear differentiation, are similar to those of normal human stem cells. Phenotypic plasticity and interaction with other parenchyma components, tumor stroma, and extra-tumor elements allow CSCs to withstand unfavorable conditions, such as chemotherapy, immunological surveillance, physical damaging factors and anoikis in the blood and lymphatic bed, and unusual microenvironment of targeted metastasis organs in the case of distant metastasis.

More and more research articles are devoted to finding ways to use CSCs as a predictive and prognostic biomarker and as a target for therapy. However, unambiguous identification of CSCs, their counting, and specific elimination are a difficult problem. Currently, science is at the stage of accumulating data on this topic.

The review summarizes current advances in understanding CSC biology and their impact on OC clinical progression. The literature search was carried out in PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases.

Keywords: ovarian cancer, cancer stem cells, chemotherapy, carcinogenesis, drug resistance.

The work was supported by RFBR grant 19-315-90011.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed (accessed: 20.04.2020).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., ed. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu* [Cancer care for population of Russia in 2018]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019. 236 (in Russian).
3. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. (eds.). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017 (accessed: 20.04.2020).
4. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (Suppl. 6): 24–32.
5. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976; 194: 23–28.
6. Schwarz R.F., Ng C.K., Cooke S.L., Newman S., Temple J., Piskorz A.M., Gale D., Sayal K., Murtaza M., Baldwin P.J., Rosenfeld N., Earl H.M., Sala E., Jimenez-Linan M., Parkinson C.A., Markowitz F., Brenton J.D. Spatial and temporal heterogeneity in high-grade serous ovarian cancer: a phylogenetic analysis. *PLoS Med.* 2015; 12 (2): e1001789. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001789. PMID: 25710373. PMCID: PMC4339382.
7. Apostoli A.J., Ailles L. Clonal evolution and tumor-initiating cells: New dimensions in cancer patient treatment. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2016; 53 (1): 40–51. DOI: 10.3109/10408363.2015.1083944.
8. Ge Y., Fuchs E. Stretching the limits: from homeostasis to stem cell plasticity in wound healing and cancer. *Nat. Rev. Genet.* 2018; 19 (5): 311–325. DOI: 10.1038/nrg.2018.9.

9. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997; 3: 730–737.
10. Hamburger A.W., Salmon S.E. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science.* 1977; 197: 461–463.
11. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B., Kurrey N.K. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005; 65 (8): 3025–3029. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3931.
12. Szotek P.P., Pieretti-Vanmarcke R., Masiakos P.T., Dinulescu D.M., Connolly D., Foster R., Dombkowski D., Preffer F., Maclaughlin D.T., Donahoe P.K. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2006; 103 (30): 11154–11159. DOI: 10.1073/pnas.0603672103. PMID: 16849428. PMCID: PMC1544057.
13. Zhang S., Balch C., Chan M.W., Lai H.C., Matei D., Schilder J.M., Yan P.S., Huang T.H., Nephew K.P. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res.* 2008; 68 (11): 4311–4320. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0364. PMID: 18519691. PMCID: PMC2553722.
14. Alvero A.B., Chen R., Fu H.H., Montagna M., Schwartz P.E., Rutherford T., Silasi D.A., Steffensen K.D., Waldstrom M., Visintin I., Mor G. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle.* 2009; 8 (1): 158–166. DOI: 10.4161/cc.8.1.7533. PMID: 19158483. PMCID: PMC3041590.
15. Flesken-Nikitin A., Hwang C.I., Cheng C.Y., Michurina T.V., Enikolopov G., Nikitin A.Y. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature.* 2013; 495 (7440): 241–245. DOI: 10.1038/nature11979.
16. Krivtsov A.V., Twomey D., Feng Z., Stubbs M.C., Wang Y., Faber J., Levine J.E., Wang J., Hahn W.C., Gilliland D.G., Golub T.R., Armstrong S.A. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature.* 2006; 442: 818–822. DOI: 10.1038/nature04980.
17. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Kastan M.B., Doroshow J.H., Tepper J.E. (eds). *Abeloff's Clinical Oncology.* 6th Edition. Elsevier; 2020. 2072. DOI: 10.1016/C2015-0-05400-4.
18. Janiszewska M. The microcosmos of intratumor heterogeneity: the space-time of cancer evolution. *Oncogene.* 2020; 39: 2031–2039. DOI: 10.1038/s41388-019-1127-5.
19. Lu X., Kang Y. Cell fusion hypothesis of the cancer stem cell. *Adv Exp Med. Biol.* 2011; 714: 129–140. DOI: 10.1007/978-94-007-0782-5_6.
20. Ischenko I., Zhi J., Moll U.M., Nemaierova A., Petrenko O. Direct reprogramming by oncogenic Ras and Myc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (10): 3937–3942. DOI: 10.1073/pnas.1219592110.
21. Nguyen V.H.L., Hough R., Bernaudo S., Peng C. Wnt/ β -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis. *J. Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 122. DOI: 10.1186/s13048-019-0596-z. PMID: 31829231. PMCID: PMC6905042.
22. Nagendra P.B., Goad J., Nielsen S., Rassam L., Lombard J.M., Nahar P., Tanwar P.S. Ovarian hormones through Wnt signalling regulate the growth of human and mouse ovarian cancer initiating lesions. *Oncotarget.* 2016; 7 (40): 64836–64853. DOI: 10.18632/oncotarget.11711. PMID: 27588493. PMCID: PMC5323120.
23. Kotrbová A., Ovesná P., Gybel' T., Radaszkiewicz T., Bednaříková M., Hausnerová J., Jandáková E., Minář L., Crha I., Weinberger V., Závěský L., Bryja V., Pospíchalová V. WNT signaling inducing activity in ascites predicts poor outcome in ovarian cancer. *Theranostics.* 2020; 10 (2): 537–552. DOI: 10.7150/thno.37423. PMID: 31903136. PMCID: PMC6929979.
24. Nagaraj A.B., Joseph P., Kovalenko O., Singh S., Armstrong A., Redline R., Resnick K., Zanotti K., Waggoner S., DiFeo A. Critical role of Wnt/ β -catenin signaling in driving epithelial ovarian cancer platinum resistance. *Oncotarget.* 2015; 6 (27): 23720–23734. DOI: 10.18632/oncotarget.4690. PMID: 26125441. PMCID: PMC4695147.
25. Bar J., Grelewski P., Deszcz I., Noga L., Hirnle L., Lis-Nawara A. Association between p53 protein phosphorylated at serine 20 expression and ovarian carcinoma stem cells phenotype: correlation with clinicopathological parameters of ovarian cancer. *Neoplasma.* 2019; 2019: 181012N764.
26. Deng J., Bai X., Feng X., Ni J., Beretov J., Graham P., Li Y. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 618. DOI: 10.1186/s12885-019-5824-9.

27. Motohara T., Masuko S., Ishimoto T., Yae T., Onishi N., Muraguchi T., Hirao A., Matsuzaki Y., Tashiro H., Katabuchi H., Saya H., Nagano O. Transient depletion of p53 followed by transduction of c-Myc and K-Ras converts ovarian stem-like cells into tumor-initiating cells. *Carcinogenesis*. 2011; 32 (11): 1597–1606. DOI: 10.1093/carcin/bgr183. PMID: 21828057.
28. Wang D., Xiang T., Zhao Z., Lin K., Yin P., Jiang L., Liang Z., Zhu B. Autocrine interleukin-23 promotes self-renewal of CD133+ ovarian cancer stem-like cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (46): 76006–76020. DOI: 10.18632/oncotarget.12579. PMID: 27738346. PMCID: PMC5342794.
29. Thankamony A.P., Saxena K., Murali R., Jolly M.K., Nair R. Cancer Stem Cell Plasticity – A Deadly Deal. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 79. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00079. PMID: 32426371. PMCID: PMC7203492.
30. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J., Clarke M.F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (7): 3983–3988.
31. Yang L., Shi P., Zhao G., Xu J., Peng W., Zhang J., Zhang G., Wang X., Dong Z., Chen F., Cui H. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5: 8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5.
32. Ferrandina G., Bonanno G., Pierelli L., Perillo A., Procoli A., Mariotti A., Corallo M., Martinelli E., Rutella S., Paglia A., Zannoni G., Mancuso S., Scambia G. Expression of CD133-1 and CD133-2 in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008; 18 (3): 506–514. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01056.x. PMID: 17868344.
33. Zhang J., Guo X., Chang D.Y., Rosen D.G., Mercado-Uribe I., Liu J. CD133 expression associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Mod. Pathol.* 2012; 25 (3): 456–464. DOI: 10.1038/modpathol.2011.170.
34. Bourguignon L.Y., Peyrollier K., Xia W., Gilad E. Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 17635–17651.
35. Zhu Y., Zhang H., Zhang G., Shi Y., Huang J. Co-expression of CD44/MyD88 is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann. Transl. Med.* 2019; 7 (5): 91. DOI: 10.21037/atm.2019.01.28. PMID: 31019941. PMCID: PMC6462660.
36. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S., Lai H.C., Wong A.S. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/beta-catenin-ATP-binding cassette G2 signaling. *Oncogene*. 2013; 32: 2767–2781. DOI: 10.1038/onc.2012.290.
37. Yang B., Yan X., Liu L., Jiang C., Hou S. Overexpression of the cancer stem cell marker CD117 predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients: evidence from meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 2951–2961. DOI: 10.2147/OTT.S136549. PMID: 28652777. PMCID: PMC5476715.
38. Gao M.Q., Choi Y.P., Kang S., Youn J.H., Cho N.H. CD24+ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene*. 2010; 29 (18): 2672–2680. DOI: 10.1038/onc.2010.35. PMID: 20190812.
39. Burgos-Ojeda D., Wu R., McLean K., Chen Y.C., Talpaz M., Yoon E., Cho K.R., Buckanovich R.J. CD24+ Ovarian Cancer Cells Are Enriched for Cancer-Initiating Cells and Dependent on JAK2 Signaling for Growth and Metastasis. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (7): 1717–1727. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0607. PMID: 25969154. PMCID: PMC4496272.
40. Meng E., Long B., Sullivan P., McClellan S., Finan M.A., Reed E., Shevde L., Rocconi R.P. CD44+/CD24- ovarian cancer cells demonstrate cancer stem cell properties and correlate to survival. *Clin. Exp. Metastasis*. 2012; 29 (8): 939–948. DOI: 10.1007/s10585-012-9482-4. PMID: 22610780.
41. Rebolledo-Rios R., Venton G., Sánchez-Redondo S., Iglesias I., Felip C., Fournet G., González E., Romero Fernández W., Borroto Escuela D.O., Di Stefano B., Penarroche-Díaz R., Martin G., Ceylan I., Costello R., Perez-Alea M. Dual disruption of aldehyde dehydrogenases 1 and 3 promotes functional changes in the glutathione redox system and enhances chemosensitivity in nonsmall cell lung cancer. *Oncogene*. 2020; 39 (13): 2756–2771. DOI: 10.1038/s41388-020-1184-9. PMID: 32015486. PMCID: PMC7098886.
42. Kuroda T., Hirohashi Y., Torigoe T., Yasuda K., Takahashi A., Asanuma H., Morita R., Mariya T., Asano T., Mizuuchi M., Saito T., Sato N. ALDH1-high ovarian cancer stem-like cells can be isolated from serous and clear cell adenocarcinoma cells, and ALDH1 high expression is associated with poor prognosis. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65158. DOI: 10.1371/journal.pone.0065158. PMID: 23762304. PMCID: PMC3675199.

43. Ruscito I., Darb-Esfahani S., Kulbe H., Bellati F., Zizzari I.G., Rahimi Koshkaki H., Napoletano C., Caserta D., Rughetti A., Kessler M., Sehoul J., Nuti M., Braicu E.I. The prognostic impact of cancer stem-like cell biomarker aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2018; 150 (1): 151–157. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.006. PMID: 29753392.
44. Lupia M., Angiolini F., Bertalot G., Freddi S., Sachsenmeier K.F., Chisci E., Kutryb-Zajac B., Confalonieri S., Smolenski R.T., Giovannoni R., Colombo N., Bianchi F., Cavallaro U. CD73 Regulates Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer-Initiating Cells. *Stem. Cell Reports.* 2018; 10 (4): 1412–1425. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.02.009. PMID: 29551673. PMCID: PMC5998305.
45. Li H., Lv M., Qiao B., Li X. Blockade of CD73/adenosine axis improves the therapeutic efficacy of docetaxel in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol. Obstet.* 2019; 299 (6): 1737–1746. DOI: 10.1007/s00404-019-05139-3. PMID: 30941556.
46. Connor E.V., Saygin C., Braley C., Wiechert A.C., Karunanithi S., Crean-Tate K., Abdul-Karim F.W., Michener C.M., Rose P.G., Lathia J.D., Reizes O. Thy-1 predicts poor prognosis and is associated with self-renewal in ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 112. DOI: 10.1186/s13048-019-0590-5. PMID: 31735168. PMCID: PMC6858973.
47. Winterhoff B.J., Maile M., Mitra A.K., Sebe A., Bazzaro M., Geller M.A., Abrahante J.E., Klein M., Hellweg R., Mullany S.A., Beckman K., Daniel J., Starr T.K. Single cell sequencing reveals heterogeneity within ovarian cancer epithelium and cancer associated stromal cells. *Gynecol. Oncol.* 2017; 144 (3): 598–606. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.015. PMID: 28111004. PMCID: PMC5316302.
48. Dontu G., Abdallah W.M., Foley J.M., Jackson K.W., Clarke M.F., Kawamura M.J., Wicha M.S. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes. Dev.* 2003; 17 (10): 1253–1270. DOI: 10.1101/gad.1061803.
49. Golebiewska A., Brons N.H.C., Bjerkgvig R., Niclou S.P. Critical appraisal of the side population assay in stem cell and cancer stem cell research. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8 (2): 136–147. DOI: 10.1016/j.stem.2011.01.007.
50. Kretschmar K., Watt F.M. Lineage Tracing. *Cell.* 2012; 148 (1-2): 33–45. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.002.
51. Pastrana E., Silva-Vargas V., Doetsch F. Eyes wide open: a critical review of sphere-formation as an assay for stem cells. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8 (5): 486–498. DOI: 10.1016/j.stem.2011.04.007.
52. Stewart J.M., Shaw P.A., Gedye C., Bernardini M.Q., Neel B.G., Ailles L.E. Phenotypic heterogeneity and instability of human ovarian tumor-initiating cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (16): 6468–6473. DOI: 10.1073/pnas.1005529108.
53. Kaygorodova E.V., Fedulova N.V., Ochirov M.O., D'yakov D.A., Molchanov S.V., Chasovskikh N.Yu. Razlichnye populyatsii opukholevykh kletok v asciticheskoj zhidkosti bol'nykh rakom yaichnikov [Dissimilar tumor cell populations in ascitic fluid of ovarian cancer patients]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2020; 19 (1): 50–58. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-50-58 (in Russian).
54. Roy L., Bobbs A., Sattler R., Kurkewich J.L., Dausinas P.B., Nallathamby P., Cowden Dahl K.D. CD133 Promotes Adhesion to the Ovarian Cancer Metastatic Niche. *Cancer Growth Metastasis.* 2018; 11. DOI: 10.1177/1179064418767882. PMID: 29662326. PMCID: PMC5894897.
55. Nakamura K., Sawada K., Kinose Y., Yoshimura A., Toda A., Nakatsuka E., Hashimoto K., Mabuchi S., Morishige K.I., Kurachi H., Lengyel E., Kimura T. Exosomes Promote Ovarian Cancer Cell Invasion through Transfer of CD44 to Peritoneal Mesothelial Cells. *Mol. Cancer Res.* 2017; 15 (1): 78–92. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0191. PMID: 27758876.
56. Nieman K.M., Kenny H.A., Penicka C.V., Ladanyi A., Buell-Gutbrod R., Zillhardt M.R., Romero I.L., Carey M.S., Mills G.B., Hotamisligil G.S., Yamada S.D., Peter M.E., Gwin K., Lengyel E. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat. Med.* 2011; 17 (11): 1498–1503. DOI: 10.1038/nm.2492. PMID: 22037646. PMCID: PMC4157349.
57. Worzfeld T., Pogge von Strandmann E., Huber M., Adhikary T., Wagner U., Reinartz S., Müller R. The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Front. Oncol.* 2017; 7: 24. DOI: 10.3389/fonc.2017.00024. PMID: 28275576. PMCID: PMC5319992.
58. Long H., Xie R., Xiang T., Zhao Z., Lin S., Liang Z., Chen Z., Zhu B. Autocrine CCL5 signaling promotes invasion and migration of CD133+ ovarian cancer stem-like cells via NF- κ B-mediated MMP-9 upregulation. *Stem. Cells.* 2012; 30 (10): 2309–2319. DOI: 10.1002/stem.1194. PMID: 22887854.
59. Chen J., Wang J., Chen D., Yang J., Yang C., Zhang Y., Zhang H., Dou J. Evaluation of characteristics of CD44+CD117+ ovarian cancer stem cells in three dimensional basement membrane extract scaffold

- versus two dimensional monocultures. *BMC Cell Biol.* 2013; 14: 7. DOI: 10.1186/1471-2121-14-7. PMID: 23368632. PMCID: PMC3565868.
60. Yin M., Li X., Tan S., Zhou H.J., Ji W., Bellone S., Xu X., Zhang H., Santin A.D., Lou G., Min W. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (11): 4157–4173. DOI: 10.1172/JCI87252. PMID: 27721235. PMCID: PMC5096908.
61. Raghavan S., Mehta P., Xie Y., Lei Y.L., Mehta G. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments. *J. Immunother Cancer.* 2019; 7 (1): 190. DOI: 10.1186/s40425-019-0666-1. PMID: 31324218. PMCID: PMC6642605.
62. Luo L., Zeng J., Liang B., Zhao Z., Sun L., Cao D., Yang J., Shen K. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp. Mol. Pathol.* 2011; 91 (2): 596–602. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.005. PMID: 21787767.
63. Alvero A.B., Fu H.H., Holmberg J., Visintin I., Mor L., Marquina C.C., Oidtman J., Silasi D.A., Mor G. Stem-like ovarian cancer cells can serve as tumor vascular progenitors. *Stem Cells.* 2009; 27 (10): 2405–2413. DOI: 10.1002/stem.191. PMID: 19658191. PMCID: PMC2783765.
64. Krishnapriya S., Sidhanth C., Manasa P., Sneha S., Bindhya S., Nagare R.P., Ramachandran B., Vishwanathan P., Murhekar K., Shirley S., Ganesan T.S. Cancer stem cells contribute to angiogenesis and lymphangiogenesis in serous adenocarcinoma of the ovary. *Angiogenesis.* 2019; 22 (3): 441–455. DOI: 10.1007/s10456-019-09669-x. PMID: 31161471.
65. Vera N., Acuña-Gallardo S., Grünenwald F., Caceres-Verschae A., Realini O., Acuña R., Lladser A., Illanes S.E., Varas-Godoy M. Small Extracellular Vesicles Released from Ovarian Cancer Spheroids in Response to Cisplatin Promote the Pro-Tumorigenic Activity of Mesenchymal Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4972. DOI: 10.3390/ijms20204972. PMID: 31600881. PMCID: PMC6834150.
66. Wang Y., Zong X., Mitra S., Mitra A.K., Matei D., Nephew K.P. IL-6 mediates platinum-induced enrichment of ovarian cancer stem cells. *JCI Insight.* 2018; 3 (23): e122360. DOI: 10.1172/jci.insight.122360. PMID: 30518684. PMCID: PMC6328027.
67. Abubaker K., Luwor R.B., Zhu H., McNally O., Quinn M.A., Burns C.J., Thompson E.W., Findlay J.K., Ahmed N. Inhibition of the JAK2/STAT3 pathway in ovarian cancer results in the loss of cancer stem cell-like characteristics and a reduced tumor burden. *BMC Cancer.* 2014; 14: 317. DOI: 10.1186/1471-2407-14-317. PMID: 24886434. PMCID: PMC4025194.
68. Latifi A., Abubaker K., Castrechini N., Ward A.C., Liongue C., Dobill F., Kumar J., Thompson E.W., Quinn M.A., Findlay J.K., Ahmed N. Cisplatin treatment of primary and metastatic epithelial ovarian carcinomas generates residual cells with mesenchymal stem cell-like profile. *J. Cell Biochem.* 2011; 112 (10): 2850–2864. DOI: 10.1002/jcb.23199. PMID: 21618587.
69. Steg A.D., Bevis K.S., Katre A.A., Ziebarth A., Dobbin Z.C., Alvarez R.D., Zhang K., Conner M., Landen C.N. Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (3): 869–881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2188.
70. Crea F., Nur Saidy N.R., Collins C.C., Wang Y. The epigenetic/noncoding origin of tumor dormancy. *Trends Mol. Med.* 2015; 21 (4): 206–211. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.005.
71. Ravindran Menon D., Hammerlindl H., Torrano J., Schaidler H., Fujita M. Epigenetics and metabolism at the crossroads of stress-induced plasticity, stemness and therapeutic resistance in cancer. *Theranostics.* 2020; 10 (14): 6261–6277. DOI: 10.7150/thno.42523. PMID: 32483452. PMCID: PMC7255038.
72. De Angelis M.L., Francescangeli F., La Torre F., Zeuner A. Stem Cell Plasticity and Dormancy in the Development of Cancer Therapy Resistance. *Front. Oncol.* 2019; 9: 626. DOI: 10.3389/fonc.2019.00626.
73. Milanovic M., Fan D.N.Y., Belenki D., Däbritz J.H.M., Zhao Z., Yu Y., Dörr J.R., Dimitrova L., Lenze D., Monteiro Barbosa I.A., Mendoza-Parra M.A., Kanashova T., Metzner M., Pardon K., Reimann M., Trumpp A., Dörken B., Zuber J., Gronemeyer H., Hummel M., Dittmar G., Lee S., Schmitt C.A. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature.* 2018; 553 (7686): 96–100. DOI: 10.1038/nature25167.
74. Sotgia F., Fiorillo M., Lisanti M.P. Hallmarks of the cancer cell of origin: Comparisons with "energetic" cancer stem cells (e-CSCs). *Aging (Albany NY).* 2019; 11 (3): 1065–1068. DOI: 10.18632/aging.101822.
75. Pagotto A., Pilotto G., Mazzoldi E.L., Nicoletto M.O., Frezzini S., Pastò A., Amadori A. Autophagy inhibition reduces chemoresistance and tumorigenic potential of human ovarian cancer stem cells. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (7): e2943. DOI: 10.1038/cddis.2017.327.

76. Sharif T., Martell E., Dai C., Kennedy B.E., Murphy P., Clements D.R., Kim Y., Lee P.W., Gujar S.A. Autophagic homeostasis is required for the pluripotency of cancer stem cells. *Autophagy*. 2017; 13 (2): 264–284. DOI: 10.1080/15548627.2016.1260808. PMID: 27929731. PMCID: PMC5324853.
77. Gammon L., Biddle A., Heywood H.K., Johannessen A.C., Mackenzie I.C. Sub-sets of cancer stem cells differ intrinsically in their patterns of oxygen metabolism. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62493. DOI: 10.1371/journal.pone.0062493. PMID: 23638097. PMCID: PMC3640080.
78. Chang C.W., Chen Y.S., Chou S.H., Han C.L., Chen Y.J., Yang C.C., Huang C.Y., Lo J.F. Distinct sub-populations of head and neck cancer cells with different levels of intracellular reactive oxygen species exhibit diverse stemness, proliferation, and chemosensitivity. *Cancer Res*. 2014; 74 (21): 6291–305. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0626.
79. Dar S., Chhina J., Mert I., Chitale D., Buekers T., Kaur H., Giri S., Munkarah A., Rattan R. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 8760. DOI: 10.1038/s41598-017-09206-0. PMID: 28821788. PMCID: PMC5562731.
80. El Hout M., Cosialls E., Mehrpour M., Hamaï A. Crosstalk between autophagy and metabolic regulation of cancer stem cells. *Mol. Cancer*. 2020; 19 (1): 27. DOI: 10.1186/s12943-019-1126-8.
81. Huang C., Sheng S., Li R., Sun X., Liu J., Huang G. Lactate promotes resistance to glucose starvation via upregulation of Bcl-2 mediated by mTOR activation. *Oncol. Rep.* 2015; 33 (2): 875–884. DOI: 10.3892/or.2014.3655.
82. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Ogishima J., Eguchi S., Yamashita A., Tomio K., Komatsu A., Wada-Hiraike O., Oda K., Nagamatsu T., Osuga Y., Fujii T. Detachment from the primary site and suspension in ascites as the initial step in metabolic reprogramming and metastasis to the omentum in ovarian cancer. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (1): 1357–1361. DOI: 10.3892/ol.2017.7388. PMID: 29399186. PMCID: PMC5772787.
83. Li J., Condello S., Thomes-Pepin J., Ma X., Xia Y., Hurley T.D., Matei D., Cheng J.X. Lipid Desaturation Is a Metabolic Marker and Therapeutic Target of Ovarian Cancer Stem Cells. *Cell Stem. Cell*. 2017; 20 (3): 303–314. DOI: 10.1016/j.stem.2016.11.004. PMID: 28041894. PMCID: PMC5337165.
84. Singh S., Brocker C., Koppaka V., Chen Y., Jackson B.C., Matsumoto A., Thompson D.C., Vasiliou V. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 56: 89–101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010. PMID: 23195683. PMCID: PMC3631350.
85. Hu L., McArthur C., Jaffe R.B. Ovarian cancer stem-like side-population cells are tumorigenic and chemoresistant. *Br. J. Cancer*. 2010; 102 (8): 1276–1283. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605626.
86. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S., Lai H.C., Wong A.S. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/ β -catenin-ATP-binding cassette G2 signaling. *Oncogene*. 2013; 32 (22): 2767–2781. DOI: 10.1038/onc.2012.290. PMID: 22797058.
87. Begicevic R.R., Falasca M. ABC Transporters in Cancer Stem Cells: Beyond Chemoresistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (11): 2362. DOI: 10.3390/ijms18112362.
88. Zhang M., Behbod F., Atkinson R.L., Landis M.D., Kittrell F., Edwards D., Medina D., Tsimelzon A., Hilsenbeck S., Green J.E., Michalowska A.M., Rosen J.M. Identification of tumor-initiating cells in a p53-null mouse model of breast cancer. *Cancer Res*. 2008; 68 (12): 4674–4682. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6353.
89. Bao S., Wu Q., McLendon R.E., Hao Y., Shi Q., Hjelmeland A.B., Dewhirst M.W., Bigner D.D., Rich J.N. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 2006; 444 (7120): 756–760. DOI: 10.1038/nature05236.
90. Srivastava A.K., Han C., Zhao R., Cui T., Dai Y., Mao C., Zhao W., Zhang X., Yu J., Wang Q.E. Enhanced expression of DNA polymerase eta contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112 (14): 4411–4416. DOI: 10.1073/pnas.1421365112. PMID: 25831546. PMCID: PMC4394248.
91. Maccalli C., Rasul K.I., Elawad M., Ferrone S. The role of cancer stem cells in the modulation of anti-tumor immune responses. *Semin Cancer Biol.* 2018; 53: 189–200. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.09.006.
92. You Y., Li Y., Li M., Lei M., Wu M., Qu Y., Yuan Y., Chen T., Jiang H. Ovarian cancer stem cells promote tumour immune privilege and invasion via CCL5 and regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2018; 191 (1): 60–73. DOI: 10.1111/cei.13044. PMID: 28868628. PMCID: PMC5721255.
93. Lee H., Kim J.W., Kim D.K., Choi D.K., Lee S., Yu J.H., Kwon O.B., Lee J., Lee D.S., Kim J.H., Min S.H. Calcium Channels as Novel Therapeutic Targets for Ovarian Cancer Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (7). DOI: 10.3390/ijms21072327.

94. Martínez-Serrano M.J., Caballero-Baños M., Vilella R., Vidal L., Pahisa J., Martínez-Roman S. Is sphere assay useful for the identification of cancer initiating cells of the ovary? *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2015; 25 (1): 12–17. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000320.
95. Zeng J., Ruan J., Luo L., Shi J., Cui Q., Yang J., Shen K. Molecular portraits of heterogeneity related to cancer stem cells in human ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2014; 24 (1): 29–35. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000024. PMID: 24300467.
96. Kenda Šuster N., Frković Grazio S., Virant-Klun I., Verdenik I., Smrkolj Š. Cancer Stem Cell-Related Marker NANOG Expression in Ovarian Serous Tumors: A Clinicopathological Study of 159 Cases. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017; 27 (9): 2006–2013. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001105. PMID: 28906309.
97. Chen W., Dong J., Haiech J., Kilhoffer M.C., Zeniou M. Cancer Stem Cell Quiescence and Plasticity as Major Challenges in Cancer Therapy. *Stem. Cells Int*. 2016; 2016: 1740936. DOI: 10.1155/2016/1740936.
98. Ong M.S., Cai W., Yuan Y., Leong H.C., Tan T.Z., Mohammad A., You M.L., Arfuso F., Goh B.C., Warriar S., Sethi G., Tolwinski N.S., Lobie P.E., Yap C.T., Hooi S.C., Huang R.Y., Kumar A.P. 'Lnc'-ing Wnt in female reproductive cancers: therapeutic potential of long non-coding RNAs in Wnt signaling. *Br. J. Pharmacol*. 2017; 174 (24): 4684–4700. DOI: 10.1111/bph.13958. PMID: 28736855. PMCID: PMC5727316.
99. Strauss R., Li Z.Y., Liu Y., Beyer I., Persson J., Sova P., Möller T., Pesonen S., Hemminki A., Hamerlik P., Drescher C., Urban N., Bartek J., Lieber A. Analysis of epithelial and mesenchymal markers in ovarian cancer reveals phenotypic heterogeneity and plasticity. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16186. DOI: 10.1371/journal.pone.0016186.
100. Shiwarski D.J., Shao C., Bill A., Kim J., Xiao D., Bertrand C.A., Seethala R.S., Sano D., Myers J.N., Ha P., Grandis J., Gaither L.A., Puthenveedu M.A., Duvvuri U. To "grow" or "go": TMEM16A expression as a switch between tumor growth and metastasis in SCCHN. *Clin. Cancer Res*. 2014; 20 (17): 4673–4688. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0363. PMID: 24919570. PMCID: PMC4160843.
101. Parte S.C., Batra S.K., Kakar S.S. Characterization of stem cell and cancer stem cell populations in ovary and ovarian tumors. *J. Ovarian Res*. 2018; 11 (1): 69. DOI: 10.1186/s13048-018-0439-3.
102. Jolly M.K., Boareto M., Huang B., Jia D., Lu M., Ben-Jacob E., Onuchic J.N., Levine H. Implications of the Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotype in Metastasis. *Front. Oncol*. 2015; 5: 155. DOI: 10.3389/fonc.2015.00155. PMID: 26258068. PMCID: PMC4507461.
103. Vessoni A.T., Filippi-Chiela E.C., Lenz G., Batista L.F.Z. Tumor propagating cells: drivers of tumor plasticity, heterogeneity, and recurrence. *Oncogene*. 2020; 39: 2055–2068. DOI: 10.1038/s41388-019-1128-4.
104. Kleinmanns K., Fosse V., Davidson B., de Jalón E.G., Tenstad O., Bjørge L., McCormack E. CD24-targeted intraoperative fluorescence image-guided surgery leads to improved cytoreduction of ovarian cancer in a preclinical orthotopic surgical model. *EBioMedicine*. 2020; 56: 102783. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102783. PMID: 32454402. PMCID: PMC7248677.

Received 20 June 2020; accepted 18 July 2020.

Information about the authors

Gening Snezhanna Olegovna, 3rd-year post-graduate student, Chair of Oncology and Radiology, teaching assistant, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: sgening@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-6659>.

Antoneeva Inna Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Oncology and Radiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; Head of the Gynecological Department, Ulyanovsk Regional Oncological Clinic. 432048, Russia, Ulyanovsk, 12 September Street, 60; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

For citation

Gening S.O., Antoneeva I.I. Rol' stvolovykh opukholevykh kletok v kantserogeneze raka yaichnikov [Role of cancer stem cells in ovarian carcinogenesis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 82–103. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-82-103 (in Russian).

УДК 618.146-006.6-07-08

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-104-111

ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

Н.А. Шмакова¹, Г.Н. Чистякова¹, И.Н. Кононова², И.И. Ремизова¹

¹ ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия;

² ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования»,
г. Екатеринбург, Россия

В последние годы в мире, особенно в России, наблюдается неуклонный рост и «омолаживание» рака шейки матки. При этом вирус папилломы человека является не только основным фактором прогрессирования неопластического процесса, но и одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, в мире.

Цель. Оценить распространенность и характеристику генотипов папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.

Материалы и методы. Проведено обследование 213 пациенток репродуктивного возраста с ВПЧ-инфекцией, пришедших на профилактический осмотр. Всем женщинам было выполнено цитологическое исследование жидкостным методом и генотипирование вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Распространенность цервикальных интраэпителиальных неоплазий среди женщин с папилломавирусной инфекцией составила 80,3 % (171 пациентка). Согласно данным генотипирования вируса папилломы человека превалировал 16-й (38 %) и 33-й типы (32 %). Выявлена положительная высокая корреляционная связь между цервикальными неоплазиями высокой степени онкогенного риска (HSIL) и 18-м типом ВПЧ-инфекции ($r=+0,759$ при $p=0,001$), отрицательная средняя корреляционная связь 45-го типа ВПЧ с низкой степенью онкогенного риска (LSIL) ($r=-0,643$ при $p=0,002$). Продемонстрированы высокие показатели вирусной нагрузки в когорте пациенток с тяжелыми внутриэпителиальными цервикальными поражениями.

Выводы. По результатам полученных данных установлено доминирование 16-го и 33-го генотипов ВПЧ при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях с наличием значимых различий между пациентками с HSIL и LSIL в отношении 18-го и 45-го типов, а также связь роста уровня вирусной нагрузки с увеличением степени тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, интраэпителиальные новообразования шейки матки, рак шейки матки.

Введение. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, и за последние 10 лет инфицированность им возросла более чем в 10 раз (около 13 % всего населения, т.е. более 600 млн чел. в мире). Значительная часть инфицированных – это женщины в возрасте до 30 лет, до 82 % которых считаются инфицированными уже через 2 года от начала половой жизни; в возрасте старше 30 лет отмечается увеличение опасности персистенции в 10 раз [1, 2].

На сегодняшний день выделено более 200 генотипов ВПЧ в зависимости от последо-

вательности генов, которые кодируют капсидный белок L1. Кроме деления на виды, способные поражать либо слизистые оболочки, либо кожу, принято выделять типы низкого (6, 11, 42, 43, 44-й) и высокого (16, 18, 31, 35, 36, 45, 51, 52, 58-й) онкогенного риска [3].

Отсутствие элиминации высокоонкогенных типов вируса папилломы человека более двух лет – основной фактор возникновения и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий (SIL) и развития рака шейки матки в дальнейшем. Под влиянием ВПЧ происходит нарушение физиологического метапластического процесса, который

за счет неконтролируемой клеточной пролиферации приобретает аномальный характер с активным неоангиогенезом для обеспечения питания неопластических клеток [4–6]. Проникая в клетку, вирус папилломы человека потенцирует синтез собственных белков, кодируемых ранними генами E1–E8, для поддержания репликации вирусной ДНК с последующей активацией поздних генов L1, L2, отвечающих за образование структурных белков вирусного капсида. Основными онкопротеинами, блокирующими супрессию опухолевого роста, являются E6 и E7, которые действуют как онкогены и являются маркерами персистенции ВПЧ-инфекции. Данный процесс осуществляется блокированием E6 ацетилирования транскрипционного фактора p53, подавлением его функции как ингибитора процессов пролиферации [7]. При этом E7 непосредственно активирует неконтролируемое деление клеток с блокировкой противовирусного иммунитета за счет повышения экспрессии гена p16ink4a, подавляет экспрессию цитокинов, что приводит к снижению миграции активированных натуральных киллеров (NK-клеток) в очаг поражения [8, 9].

По результатам статистического анализа в нашей стране выявлена связь между 16-м и 18-м генотипами ВПЧ и раком шейки матки: данные типы папилломавирусной инфекции были диагностированы у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени онкогенного риска (LSIL) в 35 % случаев, высокой степени (HSIL) – в 56 %, с раком шейки матки – в 73,5 %, в 9,4 % случаев женщины имели нормальные показатели цитологического скрининга [10].

Необходимо отметить, что проведенные исследования, безусловно, показывают возможность спонтанной элиминации ВПЧ. Достоверно чаще это наблюдается в подростковом возрасте, составляя до 70–80 % всех случаев инфицирования, что, вероятно, связано с отсутствием пока выраженных отклонений в иммунном статусе. Тем временем более низкие показатели отмечаются в возрасте старше 19 лет, что с высокой вероятностью обусловлено наличием фоновых процессов в виде хронических воспалительных заболеваний уrogenитального тракта [11].

При изучении эпидемиологии ВПЧ, рака шейки матки, высокого риска онкотрансформации цервикальных интраэпителиальных неоплазий установлена необходимость организации эффективной работы первичного звена здравоохранения. Определенно перспективным в этом направлении представляется не только лечение любой патологии шейки матки, но и диспансерное наблюдение лиц с диагностированной папилломавирусной инфекцией.

Цель исследования. Оценить распространенность и характеристику генотипов папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями.

Материалы и методы. Проведено обследование 213 пациенток с ВПЧ-инфекцией в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся с жалобами или для проведения диспансерного осмотра. Средний возраст женщин составил $30,30 \pm 0,97$ года. Далее в исследовании были оставлены 55 пациенток. Критериями исключения явились: беременность и послеродовый период 1 год, наличие тяжелой соматической патологии и злокачественных опухолей любой локализации, индекс Кетле ≥ 30 , положительный тест на ВИЧ-инфекции, сифилис, гепатит В и С. Всем женщинам было выполнено цитологическое исследование жидкостным методом и генотипирование вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции.

Полученные данные обработаны при помощи таблицы Microsoft Excel 2010 и стандартных пакетов программ (SPSS 23.0, STATISTICA for Windows 10). Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного и среднеквадратического отклонения (SD). Статистическая значимость различий количественных признаков, которые не соответствовали закону нормального распределения, и качественных признаков проанализирована при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$. С целью определения связи между показателями оценивался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Интраэпителиальные неоплазии были обнаружены у

80,3 % обследованных женщин (n=171), что демонстрирует их высокую распространенность среди женщин с папилломавирусной инфекцией и превышает показатели зарубежных и отечественных исследований [12, 17].

При оценке распространенности генотипов папилломавирусной инфекции у женщин, вошедших в исследование, выявлено превалирование 16-го типа, что не противоречит зарубежным и российским исследованиям, но в то же время оказывается меньше показателей в

определенных регионах, вероятно за счет роста других генотипов ВПЧ-инфекции [13–15]. На втором месте по распространенности у обследованных был 33-й тип, что также не противоречит имеющимся данным. Более чем у 10 % пациенток определялись другие типы папилломавирусной инфекции, а именно 18, 31, 39, 45, 52-й, что демонстрирует их широкую вариабельность. Частота встречаемости других генотипов была менее 10 % (35, 51, 56, 58, 59-й типы) (рис. 1).

типы ВПЧ / types HPV

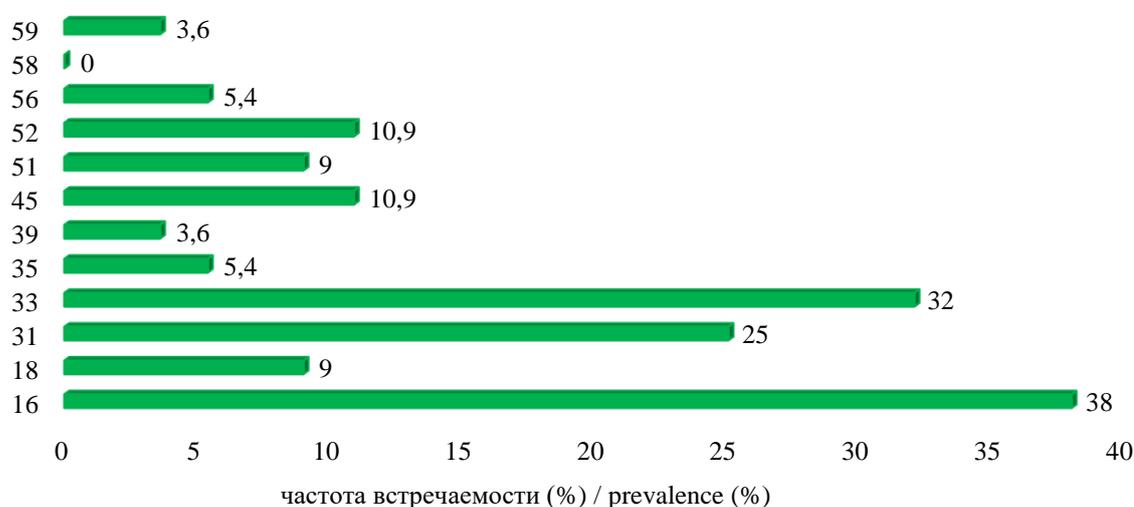


Рис. 1. Распространенность генотипов ВПЧ у обследованных пациентов

Fig. 1. Prevalence of HPV genotypes in trial subjects

Присутствие одного генотипа ВПЧ наблюдалось более чем в 50 % случаев (52,7 %), параллельное сочетание двух типов регистрировалось у 38,2 % пациенток, трех – у 5,4 %, пяти – у 3,6 %. Это демонстрирует меньшую встречаемость коинфицирования различными типами папилломавирусной инфекции относительно данных литературы [16].

Оценка частоты выявления ВПЧ-инфекции в различных возрастных группах показала некоторые закономерности. Выявлены пики инфицирования в 18–24 и 35–44 года, что согласуется с результатами ряда исследований [17]. Однако некоторые зарубежные данные показывают пик только в возрасте от 21 до 29 лет [18].

На втором этапе исследования, согласно результатам кольпоскопического, цитологи-

ческого, гистологического исследований, у 30 (54,5 %) женщин из 55 обследованных выявлен хронический цервицит, который сочетался с LSIL у 17 (63 %) пациенток и с HSIL у 13 (46,4 %) (p=0,666).

Определение связи встречаемости отдельных генотипов вируса папилломы человека и онкогенного риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии продемонстрировало лидирование 16-го и 33-го типов без достоверных различий между LSIL и HSIL (p>0,05). Однако в отношении 2 генотипов регистрировались статистически значимые показатели: 18-й тип встречался у пациенток с цервикальными неоплазиями высокой степени онкогенного риска в 5 (17,8 %) случаях против 0 (0 %) у женщин с низкой степенью риска ($\chi^2=34,8$ при p=0,001); 45-й тип был выявлен у 1 (11,1 %)

женщины против 5 (17,5 %) соответственно ($\chi^2=31,2$ при $p=0,001$).

С учетом того, что у 47,2 % обследованных женщин отмечалось наличие нескольких

генотипов ВПЧ, выполнен анализ по наиболее часто встречающемуся их сочетанию в зависимости от онкогенного риска цервикальной интраэпителиальной неоплазии (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

**Коинфицирование ВПЧ у пациенток
с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями
HPV coinfection in patients with cervical intraepithelial neoplasia**

Коинфицирование ВПЧ HPV coinfection	Пациенты с HSIL, n=28 HSIL patients (n=28)		Пациенты с LSIL, n=27 LSIL patients (n=27)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%
1	12	42,8	17	62,9
2	12	42,8	9	33,3
3	2	7,1	1	3,7
4	0	0	0	0
5	2	7,1	0	0
Число пациентов с 2 и более генотипами Number of patients with 2 or more genotypes	16	57,1	10	37

Примечание. Статистически значимых различий во всех случаях не выявлено, $p>0,05$.

Note. NS – not significant, $p>0.05$ – no statistically significant differences were found.

Выявлена низкая корреляционная положительная связь количества генотипов ВПЧ со значительными морфологическими изменениями в шейке матки ($r=+0,253$ при $p=0,869$), что свидетельствовало об отсутствии зависимости

тяжести неоплазии от количества типов вирусов папилломы человека.

С целью оценки роли вирусной нагрузки при SIL проанализированы результаты титра ВПЧ у данной когорты больных (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

**Вирусная нагрузка у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями,
 $M\pm SD$ (95 % ДИ), у.е. Hybrid Capture
HPV viral load in patients with cervical intraepithelial neoplasia,
 $M\pm SD$ (95 % CI), c.u. Hybrid Capture**

Пациенты с HSIL, n=28 HSIL patients (n=28)	Пациенты с LSIL, n=27 LSIL patients (n=27)
0,52±0,13 (0,47–0,57)	0,46±0,12 (0,43–0,49)

Продемонстрированы статистически значимые показатели более высокой вирусной нагрузки у женщин с HSIL, что показывает це-

лесообразность ее оценки у данных пациентов для персонифицированного определения тактики ведения.

Выводы:

1. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии вне зависимости от степени онкогенного риска характеризуются преобладанием ВПЧ 16-го и 33-го генотипов.

2. Имеется положительная высокая корреляционная связь между HSIL и 18-м типом ВПЧ ($r=+0,759$ при $p=0,001$), отрицательная средняя корреляционная связь между 45-м типом и низкой степенью онкогенного риска ($r=-0,643$ при $p=0,002$).

3. Степень тяжести неоплазии не зависит от количества генотипов ВПЧ-инфекции.

4. Установлен рост уровня вирусной нагрузки с увеличением степени тяжести SIL.

5. Выявленные корреляционные связи между степенью тяжести цервикального неопластического процесса и генотипированием ВПЧ с определением вирусной нагрузки обуславливают целесообразность данного обследования для определения риска и прогноза развития заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бурменская О.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Мзарелу Г.М., Бестаева Н.В., Трофимов Д.Ю., Сухих Г.Т. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2016; 2: 92–98.
2. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61 (8): 849–855.
3. Абакарова П.А., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017; 19 (5): 4–9.
4. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2014. 832.
5. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клиничко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017. 300.
6. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении CIN и инвазивного рака – отражение в клинике. *Архив патологии*. 2011; 73 (6): 33–37.
7. Hebner C., Beglin M., Laimins L.A. Human papillomavirus E6 proteins mediate resistance to interferon-induced growth arrest through inhibition of p53 acetylation. *J. of Virol.* 2007; 81: 12740–12747.
8. Cichini L., Westrich J.A., Xu Tetal. Suppression of Antitumor Immune Responses by Human Papillomavirus through Epigenetic Down regulation of CXCL14. *MBio*. 2016; 7: e00270–16.
9. Bumrungrathai S., Ekalaksananan T., Evans M.F. Up-Regulation of miR-21 Is Associated with Cervicitis and Human Papillomavirus Infection in Cervical Tissues. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0127109.
10. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018; 20 (3): 5–11.
11. Caixeta R.C., Ribeiro A.A., Segatti K.D., Saddi V.A., Ribeiro R., Figueiredo Alves F., Dos Santos M.A., Rabelo-Santos C.S. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagnostic Cytopathology*. 2015; 43 (10): 780–785.
12. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки. Профилактика рака шейки матки: сборник научных трудов. М.: Медпресс-информ; 2012: 25–29.
13. Assoutou S. Zoa, Mbiguino N., Mabika B. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infection Agent Cancer*. 2016; 11.
14. Segondy M., Ngou J., Kelly H., Omar T., Goumbri-Lompo O., Doutre S., Mayaud P., Didelot M. Value of human papillomavirus (HPV) 16 and HPV18 viral loads for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in a cohort of African women living with HIV. *J. Clinical Virology*. 2018; 16: 99–100.

15. Sieglar E., Shine M., Segev Y., Mackuli L., Lahat N., Lavie O. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Types in Women at Risk for Cervical Neoplasia in Israel. *Isr. Medicine Assoc. J.* 2017; 19 (10): 635–639.
16. *Абрамовских О.С., Зотова М.А., Телешева Л.Ф.* Анализ спектра генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при цервикальной патологии. Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва; 2010: 4.
17. Tomas C., Wright J.M., Stoler M.H., Behrens C.M., Apple R., Derion T., Wright T.L. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American Journal Obstetrics Gynecology.* 2012; 206.
18. Sole-Sedeno J., Mancebo G., Miralpeix E., Lloveras B., Bellosillo B., Alameda F., Carreras R. Utility of HPV genotyping by the COBAS 4800 technique in LSIL management. *Abstracts 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy.* 2014: 53–54.

Поступила в редакцию 11.08.2020; принята 28.08.2020.

Авторский коллектив

Шмакова Надежда Александровна – врач – акушер-гинеколог первой категории, аспирант, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1; e-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4797-3876>.

Чистякова Гузель Нуховна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения иммунологии и клинической микробиологии, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1; e-mail: 7@niomm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0852-6766>.

Кононова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, ООО «Межрегиональный центр дополнительного профессионального образования». 620075, Россия, г. Екатеринбург, пр. Ленина, 52/3А; e-mail: irkonmed@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3483-9464>.

Ремизова Ирина Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научного отделения иммунологии и микробиологии, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1; e-mail: RemizovaII@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4238-4642>.

Образец цитирования

Шмакова Н.А., Чистякова Г.Н., Кононова И.Н., Ремизова И.И. Особенности генотипирования папилломавирусной инфекции у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2020; 3: 104–111. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-104-111.

PECULIARITIES OF PAPILLOMAVIRUS GENOTYPING IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

N.A. Shmakova¹, G.N. Chistyakova¹, I.N. Kononova², I.I. Remizova¹

¹Urals Research Institute for Protection of Maternity and Infancy,
Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia;

²Interregional Center for Continuing Professional Education, Ekaterinburg, Russia

Recently, there has been a steady growth of cervical cancer all over the world, especially in Russia. Patients with cervical cancer have become much younger. At the same time, the human papillomavirus is not only the main factor in the neoplastic process, but it is also one of the most common sexually transmitted infections in the world.

The aim of the paper is to assess the prevalence and characteristics of human papillomavirus genotypes in patients with cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and Methods. During the periodic screening we examined 213 women of a reproductive age with HPV infection. All patients underwent liquid-based cytology and human papillomavirus genotyping by polymerase chain reaction.

Results. We revealed that the prevalence of cervical intraepithelial neoplasia among women with papillomavirus infection was 80.3 % ($n=171$). According to human papillomavirus genotyping, HPV 16 (38 %) and HPV 33 (32 %) prevailed. We also observed positive high correlation between high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and HPV 18 ($r=+0.759$, $p=0.001$), a negative mean correlation between HPV 45 and low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) ($r=-0.643$, $p=0.002$). A cohort of patients with severe intraepithelial cervical lesions demonstrated high viral load rates.

Conclusion. According to the results obtained, we established the dominance of HPV 16 and HPV 33 genotypes in cervical intraepithelial neoplasia. There were significant differences between HSIL and LSIL patients with HPV 18 and HPV 45. There was also a correlation between an increase in the viral load with the severity of the pathological process.

Keywords: human papillomavirus, intraepithelial cervical neoplasms, cervical cancer.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Burmenskaya O.V., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Mzarelua G.M., Bestaeva N.V., Trofimov D.Yu., Sukhikh G.T. Prognozirovaniye riska razvitiya i progressirovaniya tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplaziy, assotsirovannykh s papillomavirusnoy infektsiyey [Predicting the development and progression of cervical intraepithelial neoplasia risks associated with human papillomavirus infection]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 2: 92–98 (in Russian).
2. Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61 (8): 849–855.
3. Abakarova P.A., Prilepskaya V.N. VPCh-assotsirovannyye zabolevaniya sheyki matki. Vozmozhnosti kompleksnoy terapii [HPV-associated cervical diseases. Effects of complex therapy]. *Ginekologiya*. 2017; 19 (5): 4–9 (in Russian).
4. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. *Sheyka matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrektsiya: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey* [Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: Physician's manual]. Moscow: Redaktsiya zhurnala Status Praesens; 2014. 832 (in Russian).
5. Korolenkova L.I. *Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka sheyki matki: kliniko-morfologicheskaya kontseptsiya tservikal'nogo kantserogeneza* [Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: Clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis]. Moscow; 2017. 300 (in Russian).
6. Korolenkova L.I., Ermilova V.D. Zona transformatsii sheyki matki kak ob'ekt kantserogenno deystviya virusov papillomy cheloveka pri voznikovenii CIN i invazivnogo raka – otrazhenie v klinike [Cervical transformation zone as an object of human papillomaviruses carcinogenic action in CIN and invasive cancer: Clinical picture]. *Arkhiv patologii*. 2011; 73 (6): 33–37 (in Russian).
7. Hebner C., Beglin M., Laimins L.A. Human papillomavirus E6 proteinsmediate resistance to interferon-induced growth arrest through inhibitionof p53 acetylation. *J. of Virol.* 2007; 81: 12740–12747.
8. Cicchini L., Westrich J.A., Xu Tetal. Suppression of Antitumor Immune Responses by Human Papillomavirus through Epigenetic Down regulation of CXCL14. *MBio*. 2016; 7: e00270–16.
9. Bumrunghthai S., Ekalaksananan T., Evans M.F. Up-Regulation of miR-21 Is Associated with Cervicitis and Human Papillomavirus Infection in Cervical Tissues. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0127109.
10. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Virus papillomy cheloveka: ot ponimaniya immunopatogeneza k ratsional'noy taktike vedeniya [Human papillomavirus: understanding immunopathogenesis and rational management]. *Ginekologiya*. 2018; 20 (3): 5–11 (in Russian).
11. Caixeta R.C., Ribeiro A.A., Segatti K.D., Saddi V.A., Ribeiro R., Figueiredo Alves F., Dos Santos M.A., Rabelo-Santos C.S. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagnostic Cytopathology*. 2015; 43 (10): 780–785.

12. Prilepskaya V.N., Bebneva T.N. Rol' virusa papillomy cheloveka v razvitii raka sheyki matki [Human papillomavirus in cervical cancer]. *Profilaktika raka sheyki matki: sbornik nauchnykh trudov* [Prevention of cervical cancer: Proceedings]. Moscow: Medpress-inform; 2012: 25–29 (in Russian).
13. Assoumou S. Zoa, Mbiguino N., Mabika B. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infection Agent Cancer*. 2016; 11.
14. Segondy M., Ngou J., Kelly H., Omar T., Goumbri-Lompo O., Doutre S., Mayaud P., Didelot M. Value of human papillomavirus (HPV) 16 and HPV18 viral loads for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in a cohort of African women living with HIV. *J. Clinical Virology*. 2018; 16: 99–100.
15. Siegler E., Shine M., Segev Y., Mackuli L., Lahat N., Lavie O. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Types in Women at Risk for Cervical Neoplasia in Israel. *Isr. Medicine Assoc. J.* 2017; 19 (10): 635–639.
16. Abramovskikh O.S., Zotova M.A., Telesheva L.F. Analiz spektra genotipov virusa papillomy cheloveka vysokogo kantserogenogo riska pri tservikal'noy patologii [Spectrum of high carcinogenic risk human papillomavirus genotypes in cervical pathologies]. *Materialy II ezhegodnogo Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [Proceedings of the 2nd Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases]. Moscow; 2010: 4 (in Russian).
17. Tomas C., Wright J.M., Stoler M.H., Behrens C.M., Apple R., Derion T., Wright T.L. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American Journal Obstetrics Gynecology*. 2012; 206.
18. Sole-Sedeno J., Mancebo G., Miralpeix E., Lloveras B., Bellosillo B., Alameda F., Carreras R. Utility of HPV genotyping by the COBAS 4800 technique in LSIL management. *Abstracts 15 World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy*. 2014: 53–54.

Received 11 August 2020; accepted 28 August 2020.

Information about the authors

Shmakova Nadezhda Aleksandrovna, Obstetrician-gynecologist, First Category Doctor, Postgraduate Student, Urals Research Institute for Protection of Maternity and Infancy, Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin Street, 1; e-mail: nadyuschka.ru@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4797-3876>.

Chistyakova Guzel' Nukhovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunology and Clinical Microbiology, Urals Research Institute for Protection of Maternity and Infancy, Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin Street, 1; e-mail: 7@niiomm.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0852-6766>.

Kononova Irina Nikolaevna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Director, Inter-regional Center for Continuing Professional Education. 620075, Russia, Ekaterinburg, Lenin Ave., 52/3A; e-mail: irkonmed@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3483-9464>.

Remizova Irina Ivanovna, Candidate of Science (Biology), Senior Researcher, Department of Immunology and Microbiology, Urals Research Institute for Protection of Maternity and Infancy, Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russia, Ekaterinburg, Repin Street, 1; e-mail: RemizovaII@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4238-4642>.

For citation

Shmakova N.A., Chistyakova G.N., Kononova I.N., Remizova I.I. Osobennosti genotipirovaniya papillomavirusnoy infektsii u patsientok s tservikal'nymi itraepitelial'nymi neoplaziyami [Peculiarities of papillomavirus genotyping in patients with cervical intraepithelial neoplasia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 104–111. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-104-111 (in Russian).

УДК 618.14-006.5

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-112-120

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *ESR1* И *PRG* ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

И.М. Ордянц, А.А. Куулар, А.А. Ямурзина, Т.А. Базиева

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

Актуальность проблемы пролиферативных процессов связана с высокой частотой распространения и высоким риском их трансформации в злокачественный процесс. В настоящее время до конца не изучен патогенез гиперплазии эндометрия (ГЭ). Причиной формирования гиперпластического процесса в гормонально-зависимых тканях может быть дисбаланс эстрогенов и прогестерона, а также эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. В настоящее время отсутствуют маркеры, которые могли бы служить объективными предикторами развития ГЭ в направлении трансформации в рак или, наоборот, спонтанной ее регрессии.

Цель исследования. Определить частоту встречаемости полиморфизмов генов *ESR1* и *PRG* у пациенток репродуктивного возраста с различными вариантами гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы. Все обследованные женщины (143 чел.) были поделены на три группы: I группу составили 53 пациентки с железистой и железисто-кистозной ГЭ без атипичии; II группу – 34 пациентки с атипичической гиперплазией эндометрия; III группа стала контрольной. Молекулярно-генетическое исследование локусов проведено методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Статистический анализ полученных данных выполнен в программах SAS JMP 11 и Statistica 10.

Результаты. Мутантный аллель *CC* полиморфизма *RvuII* гена *ESR1* обнаружен у каждой четвертой женщины с железистой гиперплазией эндометрия и у каждой третьей пациентки с атипичической гиперплазией эндометрия. Частота встречаемости генотипа *GG* полиморфизма *XbaI* гена *ESR1* в сравнении с группой контроля не имела статистически значимых различий. Мутантный аллель *TT* полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* при железистой гиперплазии эндометрия встречался в 1,8 раза чаще, чем в группе контроля. Гомозиготный генотип *AA* полиморфизма *331G/A* гена *PRG* у женщин с гиперплазией эндометрия выявлен не был.

Выводы. При гиперплазии эндометрия преобладание мутантного аллеля *CC* полиморфизма *RvuII* *C/T* гена *ESR1* приводит к снижению чувствительности *ERα*, а преобладание мутантного аллеля *TT* полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* – к нарушению чувствительности и снижению скорости биосинтеза прогестероновых рецепторов. Предметом исследований по-прежнему остается концепция этиологии и патогенеза ГЭ у женщин репродуктивного возраста, что требует дальнейшего научного поиска.

Ключевые слова: эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, железистая гиперплазия эндометрия, атипичическая гиперплазия эндометрия.

Введение. С пролиферативными процессами связывают высокую частоту распространения заболеваний эндометрия и высокий риск трансформации в злокачественный процесс. По данным различных источников, гиперплазия эндометрия (ГЭ) встречается у женщин репродуктивного возраста в 5–55 % случаев [1–3]. Железистая гиперплазия эндометрия диагностируется у 6,1 % женщин в возрасте до 45 лет, атипичическая – у 6,6 %. По данным литературы, ГЭ с атипичией является предшественником рака эндометрия (РЭ), состав-

ляющего 80 % всех злокачественных заболеваний эндометрия [4, 5]. В 25 % случаев РЭ развивается на фоне доброкачественных изменений эндометрия.

В 30–35 % случаев ГЭ сочетается с миомой матки, в 15–25 % – с аденомиозом [6]. Пик заболеваемости ГЭ приходится на поздний репродуктивный возраст, поэтому актуальность исследования заболевания в репродуктивном возрасте не вызывает сомнений [7]. До 40 % женщин репродуктивного возраста подвергаются хирургическому лечению,

что непосредственно сказывается на их репродуктивной функции [8].

До сих пор патогенез ГЭ до конца не раскрыт, мнения разных авторов на этот счет разделяются. Доказательным является увеличение содержания эстрогенов, в частности эстрадиола, для запуска процессов пролиферации в ткани эндометрия [5]. Некоторые авторы описывают развитие гиперпластических процессов эндометрия как при нормальном двухфазном менструальном цикле, так и при отсутствии каких-либо гормональных нарушений. Последние исследования демонстрируют, что ГЭ без атипии является результатом относительной или абсолютной гиперэстрогении, а ГЭ с атипией представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение в эпителиальных клетках с независимым от системного гормонального влияния локальным ростом [3]. Также до конца не изучены маркеры прогнозирования развития ГЭ, отсутствуют сведения об эпигенетической регуляции данного процесса [9].

Рецепторы к эстрогенам (ER) и прогестерону (PG) являются внутриклеточными рецепторами стероидных гормонов. Они присутствуют в тканях-мишенях (молочной железы и матки), где принимают участие в механизмах гормональной индукции синтеза матричной РНК, белков, высвобождении цитокинов и факторов роста. Исследование ER и PG используют в диагностике и в прогнозе развития патологических состояний, в частности гиперплазии эндометрия, злокачественных заболеваний тела матки и бесплодия.

Присутствующие внутри клеток ER являются членами ядерных транскрипционных факторов, проявляющих как лигандзависимую, так и лиганднезависимую транскрипционную активность. ER связываются с G-белковыми рецепторами и активируются гормонами эстрогена, особенно 17β -эстрадиолом (E2) [10, 11]. Действия E2 опосредуются в основном двумя подтипами ER, т.е. рецепторами эстрогена α (ER α) и β (ER β), которые кодируются соответственно генами *ESR1* и *ESR2*.

При активации рецептора, который транслируется в ядро и связывается с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), происходит модуляция транскрипции клеточных генов. Раз-

ные гены, расположенные на разных хромосомах, кодируют рецепторы эстрогена. Например, хромосома 6 указывает на присутствие ER α , в то время как хромосома 14 – на ER β . Есть опубликованные экспериментальные исследования, подтверждающие связь развития гормонозависимых опухолей (молочной железы и эндометрия) с особенностями аллельного полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов (*ESR1*) и эпигенетическими нарушениями [12, 13].

Известно, что при полиморфизме *PvuII* идет замена нуклеотида тимина на цитозин (Т397С) в первом интроне гена, а при полиморфизме *XbaI* – замена аденина на гуанин (А351G) в интронной области гена. Изменения в гене *ESR1* приводят к нарушениям и полной утрате чувствительности рецепторов к гормонам. С полиморфизмом *PvuII* гена *ESR1* повышается риск развития доброкачественной дисплазии молочных желез, миомы матки, эндометриоза и пролапса гениталий [14].

Основным фактором, регулирующим уровень PR в клетках и тканях, является 17β -эстрадиол, связанный с ER, при этом эстрогены контролируют экспрессию PR во всех тканях, их уровень зависит от циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Выделяют две формы рецептора прогестерона: А и В. В определенных условиях форма А может ингибировать активность формы В. Синтез двух форм PR обеспечивается инициацией транскрипции гена *PRG*, которая контролируется двумя промоторами [8]. Ген рецептора прогестерона *PRG* расположен на хромосоме 11q22. Наличие этого полиморфизма приводит к возникновению неполноценных форм PR с нарушением лиганд- и гормонсвязывающих зон, что подтверждается нарушением действия прогестерона в тканях.

Известно, что к замене аминокислот *Val660Leu*, расположенных в шарнирном участке между лигандсвязывающими доменами рецептора прогестерона и ДНК, приводит полиморфный локус rs1042838 (замена G/T) в 4-м экзоне гена *PRG*. Он играет ключевую роль в димеризации рецепторов, взаимодействии с корепрессорами и связывании лиганд [15].

Нуклеотидный полиморфизм +331G/A, участвующий в увеличении транскрипции

изоформы PR-B, был идентифицирован в промоторной области [16]. Генетические изменения приводят к изменениям функции PR, что обуславливает восприимчивость к раку эндометрия [17, 18].

Причиной формирования гиперпластического процесса в гормонально зависимых тканях может быть нарушение баланса эстрогенов и прогестерона, а также соотношения ERa и PR [14, 19]. На данный момент маркеры развития ГЭ в направлении спонтанной регрессии или, наоборот, прогрессирования в рак не обнаружены [4, 19, 20].

Цель исследования. Определить частоту встречаемости полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* у пациенток репродуктивного возраста с различными вариантами гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы. В исследование вошли 143 пациентки в возрасте от 18 до 49 лет с подтвержденным гистологически диагнозом ГЭ. Критериями исключения явились острые воспалительные заболевания органов малого таза, беременность, злокачественные образования в анамнезе, отказ от участия в исследовании. Пациентки были распределены по группам: I группу составили 53 пациентки с железистой ГЭ без атипии (ЖГЭ), II группу – 34 пациентки с атипической ГЭ (АГЭ), контрольную группу – 56 женщин с аномальными маточными кровотечениями, у которых исключены аденомиоз, миома матки, гиперплазия и рак эндометрия.

Всем пациенткам проводилось молекулярно-генетическое исследование. Для этого было произведено взятие венозной крови из локтевой вены в пробирки с 0,5 М раствора ЭДТА (pH=8,0). С помощью фенольно-хлороформной экстракции в два этапа осуществлялось определение геномной ДНК. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилась амплификация полиморфных локусов ДНК. Последовательность олигонуклеотидов для гена *ESR1* (*ERa*) представлена как F-CTCAAACACAGGGCTTAAAC,

R-GGTGTTGCCTATTATATTACCCTT;
для гена PRG – F-GCC

TCTAAAATGAAAGGC AGAAAGC,
R-GTATTTTCTTGCTAAATGTCTG.

ПЦР осуществлялась на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) real-time при помощи реактивов ФГУП «ГосНИИ генетика».

Статистический анализ полученных данных выполнялся в программах SAS JMP 11 и Statistica 10. Оценка показателей всех групп проводилась при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллиса по количественной шкале. Для количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате $M \pm S$. Анализ различий в связанных выборках проводился на основе непараметрического критерия Вилкоксона. В качестве критерия достоверности использовалась величина $p < 0,05$. Для определения достоверности непараметрических количественных данных применялся критерий Манна–Уитни. Статистическая значимость для номинальных показателей оценивалась при помощи критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение. Обследуемые женщины находились в возрасте от 18 до 49 лет. Средний возраст пациенток контрольной группы составлял $34,9 \pm 4,5$ года. Средний возраст пациенток с ЖГЭ – $36,0 \pm 6,3$ года ($p=0,418$), среди них 50,9 % женщин находились в возрастной группе 40–44 лет. Средний возраст пациенток с АГЭ – $39,9 \pm 5,7$ года ($p=0,069$), из них 47 % женщин имели возраст 35–39 лет, что подтверждает литературные данные о частоте встречаемости ГЭ в различные возрастные периоды [2, 5].

Было установлено, что частота встречаемости гомозиготного мутантного аллеля CC полиморфизма *PvuII C/T* гена *ESR1* в группе с АГЭ в 1,5 раза выше, чем в группе контроля ($p=0,288$) (рис. 1). Гетерозиготный генотип TC был выявлен у каждой второй женщины с ГЭ, однако статистически значимых различий с группой контроля не выявлено ($p=0,469$).

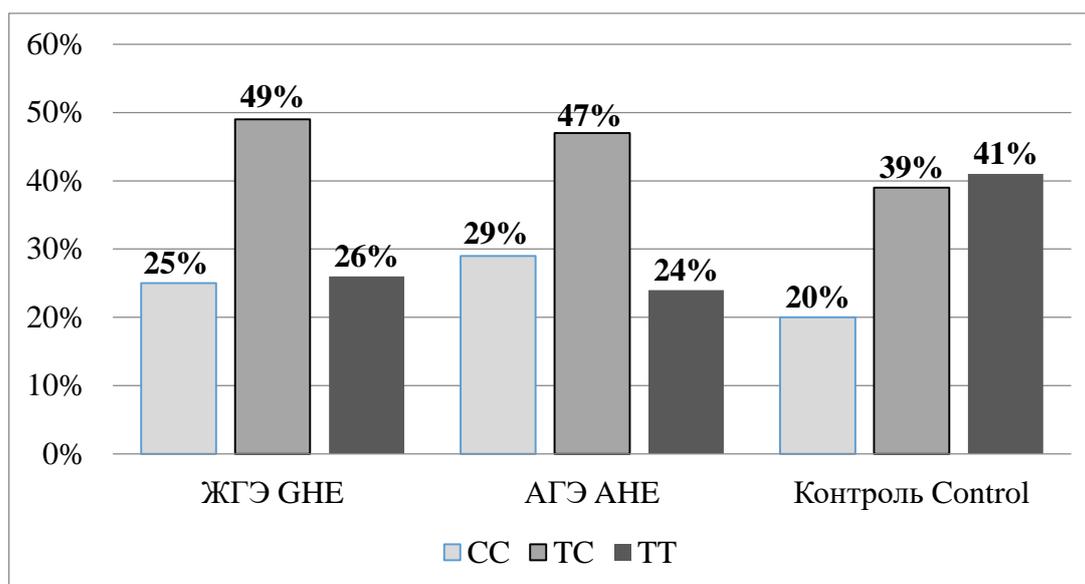


Рис. 1. Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма *PvuII C/T* гена *ESR1* у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

Fig. 1. Prevalence of *PvuII C/T ESR1* polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia

Полиморфизм *XbaI* гена *ESR1* представляет собой однонуклеотидную замену аденина на гуанин (A351G) в интронной области гена *ESR1*. При изучении частоты встречаемости полиморфизма *XbaI* статистически значимых различий с группой контроля по мутант-

ному аллелю GG выявлено не было ($p=0,07$). Гетерозиготный генотип AG наиболее часто встречался при ЖГЭ, наименее – при АГЭ, статистически значимых различий с группой контроля не получено ($p=0,226$) (рис. 2).

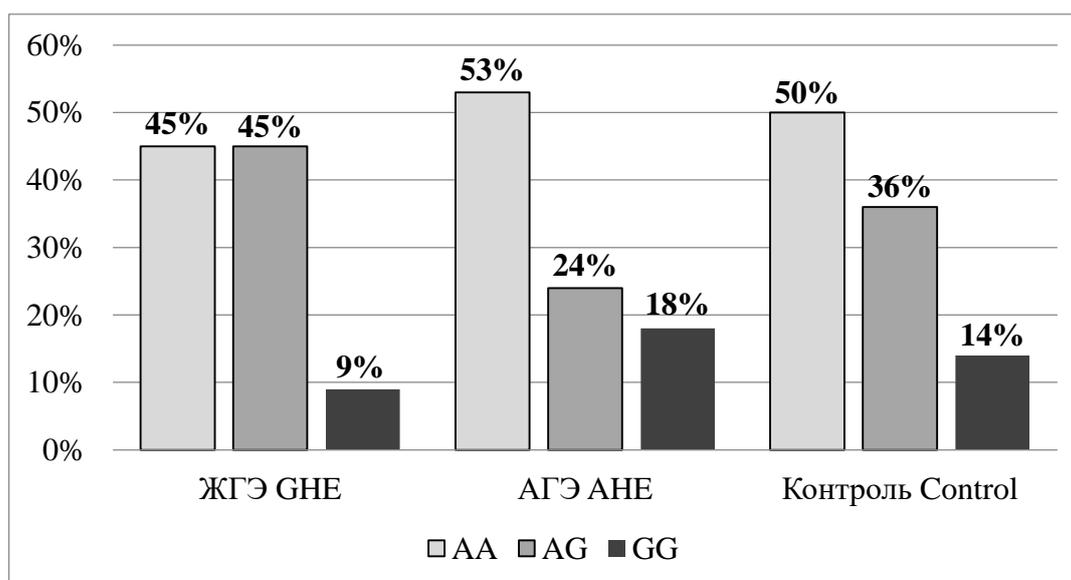


Рис. 2. Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма *XbaI A/G* гена *ESR1* у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

Fig. 2. Prevalence of *XbaI A/G ESR1* polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia

Среди женщин с ГЭ обнаружена высокая частота встречаемости гетерозиготных (ТС) и гомозиготных (СС) вариантов полиморфизма *PvuII C/T* гена *ESR1* по сравнению с группой

контроля. У каждой пятой женщины с АГЭ встречался мутантный аллель (GG) полиморфизма *XbaI A/G* гена *ESR1*.

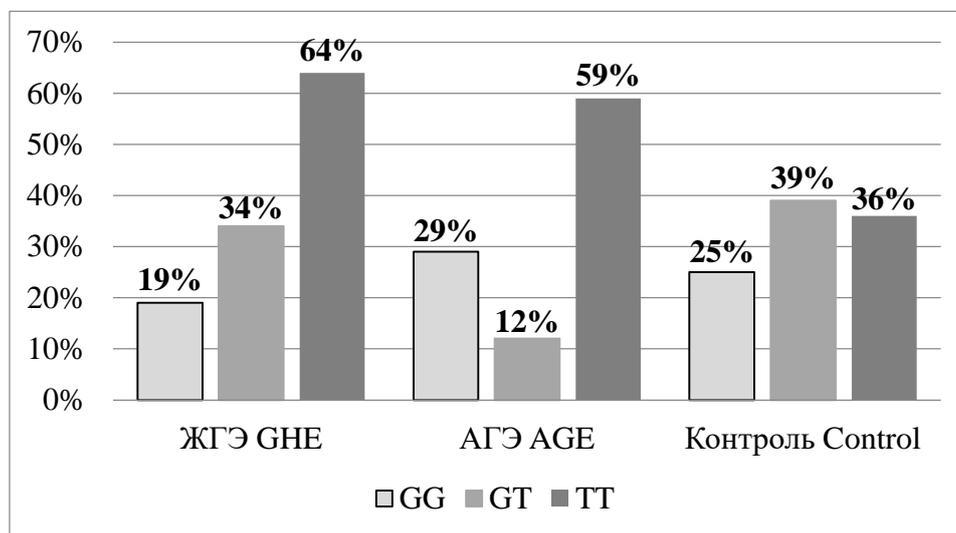


Рис. 3. Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

Fig. 3. Prevalence of *Val660Leu* *PRG* polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia

Мутантный генотип ТТ полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* в 1,8 раза чаще наблюдался у женщин с ГЭ, чем в контрольной группе (рис. 3). Наиболее высокая частота встречаемости аллеля ТТ отмечалась в группе

женщин с ЖГЭ – 64,2 % ($p=0,003$). При этом гетерозиготный вариант GT встречался у каждой третьей женщины с ЖГЭ ($p=0,564$) и у лишь у каждой десятой пациентки с АГЭ ($p=0,005$).

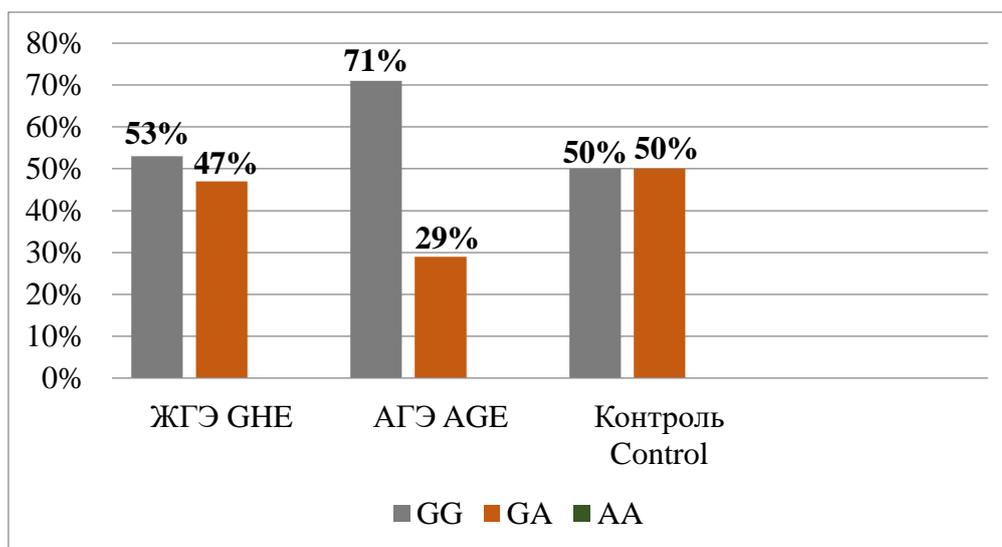


Рис. 4. Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма *+331G/A* гена *PRG* у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия

Fig. 4. Prevalence of *+331G/A* *PRG* polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia

Гомозиготный мутантный аллель AA полиморфизма +331G/A гена *PRG* у обследованных пациенток не выявлен, гетерозиготный тип GA данного полиморфизма обнаружен у каждой второй женщины ($p=0,768$) (рис. 4). Полученные данные совпадают с данными литературы [17, 18].

Заключение. Мутантный аллель CC полиморфизма *PvuII* гена *ESR1* обнаружен у каждой четвертой женщины с железистой гиперплазией эндометрия и у каждой третьей пациентки с атипической гиперплазией эндометрия. Статистически значимых различий по мутантному генотипу GG полиморфизма *XbaI* гена *ESR1* с группой контроля не выявлено. Частота встречаемости мутантного аллеля TT полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* при железистой гиперплазии эндометрия в 1,8 раза превышала аналогичный показатель в группе контроля. Гомозиготный генотип AA поли-

морфизма +331G/A гена *PRG* у женщин с гиперплазией эндометрия не выявлен.

Таким образом, триггером риска озлокачествления гиперплазии эндометрия может быть наличие полиморфизмов *PvuII* C/T и *XbaI* A/G гена *ESR1*. Под действием PTEN, HIF-1 и пируваткиназы M2 идет влияние на экспрессию гена *ESR1* (*PvuII*), опосредованно регулирующего экспрессию гена *PRG* (*Val660Leu*). Увеличение экспрессии мутантных вариантов полиморфизмов *PvuII* (CC), *XbaI* (GG) гена *ESR1* и мутантного генотипа TT полиморфизма *Val660Leu* гена *PRG* приводит к развитию гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте. Однако предметом исследований по-прежнему остается этиология развития гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, что требует дальнейшего научного поиска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: вопросов больше, чем ответов. Репродуктивная эндокринология. 2017; 3 (35): 31–43.
2. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Идрисова Л.Э. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 5–10.
3. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faraj R., Rosenthal A., Smith P.P., Gupta J.K. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline № 67. RCOG/BSGE Joint Guideline. 2016; 31.
4. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Идрисова Л.Э. Предрак эндометрия: определения понятия, тактика. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10 (2): 32–36.
5. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. Русский медицинский журнал. 2018; 1 (1): 67–71.
6. Simpson A.N., Feigenberg T., Clarke B.A., Gien L.T., Ismiil N., Laframboise S., Massey C., Ferguson S.E. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low-grade endometrial cancer using oral progestin. Gynecologic Oncology. 2014; 133 (2): 229–233.
7. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В., Тутченко Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? Репродуктивная эндокринология. 2015; 5 (25): 7–13.
8. Горных О.А., Табакман Ю.Ю., Биштави А.Х., Гоголадзе Х.Т., Чабров А.М., Костин А.Ю. О тактике ведения больных с атипической гиперплазией эндометрия. Проблемы репродукции. 2014; 1: 20–23.
9. Wise M.R., Jordan V. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. American Journal Obstetrics and Gynecology. 2016; 214 (6): 689.
10. Saha T., Makar S., Swetha R., Gutti G., Singh S.K. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019; 177: 116–143.
11. Machado F.J., Silva R.D., Melo R., G. Correia J.D. Less Exploited GPCRs in Precision Medicine: Targets for Molecular Imaging and Theranostics. Molecules. 2018; 24 (1): 49.
12. Boggess J.F., Kilgore J.E. Uterine cancer. Abeloff's Clinical Oncology. 2014; 5: 1575–1591.
13. Javed Z., Ullah M., Ashfaq H.A., Shah A.H., Shahzad M., Bilal M., Sumrin A., Bashir H., Siddiqi M.H., Sadia H. Role of MicroRNA in Endometrial Carcinoma. Advancements in life sciences. 2016; 4 (1): 8–13.
14. Nyante S.J. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. Cancer Causes Control. 2015; 26: 121–131.

15. Ordi J., Bergeron C., Hardisson D., McCluggage W.G., Hollema H., Felix A., Soslow R.A., Oliva E., Tavassoli F.A., Alvarado-Cabrero I., Wells M., Nogales F.F. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology*. 2014; 64: 284–292.
16. Yang C.H., Almomen A., Wee Y.S., Jarboe E., Peterson C.M., Janát-Amsbury M.M. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Medicine*. 2015; 4 (7): 1039–1050.
17. Patel B. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human Reproduction Update*. 2015; 21 (2): 155–173.
18. Xing-ling Q. No association between the progesterone receptor gene polymorphism (+331G/A) and the risk of breast cancer: an updated meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2017; 18: 123.
19. Zhang Y., Zhao D., Gong C., Zhang F., He J., Zhang W., Zhao Y., Sun J. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015; 13: 208.
20. Бабурин Д.В., Унанян А.Л. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3 (4): 188–191.

Поступила в редакцию 22.07.2020; принята 01.09.2020.

Авторский коллектив

Ордянец Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: ordiyantc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Куулар Аида Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: aida.kuular@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1747-626X>.

Ямурзина Анастасия Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: yamurzinanastya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0774-2715>.

Базиева Таиса Абурашидовна – ординатор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: amira_94_94@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8140-7261>.

Образец цитирования

Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., Базиева Т.А. Современные представления о частоте встречаемости полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* при гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 3: 112–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-112-120.

MODERN OUTLOOKS ON PREVALENCE OF *ESR1* AND *PRG* POLYMORPHISM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

I.M. Ordiyants, A.A. Kuular, A.A. Yamurzina, T.A. Bazieva

Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University, Moscow, Russia

Prevalence of proliferative processes is very high nowadays. Moreover, such processes easily transform into malignant ones. However, pathogenesis of endometrial hyperplasia (EH) is not fully understood. Imbalance of estrogen and progesterone, as well as estrogen and progesterone receptors is the reason for hyperplastic process onset in hormone-dependent tissues. Currently, there are no markers that could serve as objective predictors for EH development. It is unclear, whether EH transforms into cancer or spontaneously improves.

The purpose of the study is to determine prevalence of ESR1 and PRG polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia.

Materials and Methods. Trial subjects (n=143) were divided into three groups: Group 1 consisted of 53 patients with glandular and glandular-cystic EH without atypia; Group 2 contained 34 patients with atypical EH; Group 3 was the control group. Polymerase chain reaction of DNA synthesis was used to conduct molecular and genetic loci study. Statistical analysis of the data obtained was performed with SAS JMP 11 and Statistica 10.

Results. Mutant CC-allele of PvuII ESR1 polymorphism was found in every fourth woman with glandular endometrial hyperplasia and in every third patient with atypical endometrial hyperplasia. Prevalence of GG genotype of XbaI ESR1 polymorphism did not have any statistically significant differences in comparison with the control group. Mutant TT-allele of Val660Leu PRG polymorphism in glandular endometrial hyperplasia was 1.8 times more common in experimental groups than in the control one. Homozygous AA-genotype of 331G/A PRG polymorphism was not identified in women with endometrial hyperplasia.

Conclusion. In endometrial hyperplasia, prevalence of mutant CC-allele of PvuII C/T ESR1 polymorphism leads to a decrease in ER α sensitivity, whereas prevalence of mutant TT-allele of Val660Leu PRG polymorphism leads to impaired sensitivity and a decrease in the biosynthesis rate of progesterone receptors. EH etiology and pathogenesis in women of reproductive age still remains the subject for future scientific research.

Keywords: estrogen receptors, progesterone receptors, glandular endometrial hyperplasia, atypical endometrial hyperplasia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Grigorenko A.N., Gordiychuk A.B. Giperplaziya endometriya: voprosov bol'she, chem otvetov [Endometrial hyperplasia: More questions than answers]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2017; 3 (35): 31–43 (in Russian).
2. Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Idrisova L.E. Giperplaziya endometriya: spornye voprosy patogeneza i terapii [Endometrial hyperplasia: Controversial issues of pathogenesis and therapy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016; 3: 5–10 (in Russian).
3. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faraj R., Rosenthal A., Smith P.P., Gupta J.K. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline № 67. *RCOG/BSGE Joint Guideline*. 2016; 31.
4. Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.Kh., Idrisova L.E. Predrak endometriya: opredeleniya ponyatiya, taktika [Endometrial precancer: Definition and management]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2016; 10 (2): 32–36 (in Russian).
5. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Baburin D.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin perimenopauzal'nogo vozrasta [Clinical and pathogenetic characteristics of endometrial hyperplastic processes in women of perimenopausal age]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1 (1): 67–71 (in Russian).
6. Simpson A.N., Feigenberg T., Clarke B.A., Gien L.T., Ismiil N., Laframboise S., Massey C., Ferguson S.E. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low-grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecologic Oncology*. 2014; 133 (2): 229–233.
7. Tatarchuk T.F., Kalugina L.V., Tutchenko T.N. Giperplasticheskie protsessy endometriya: chto novogo [Endometrial hyperplastic processes: Any news]? *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2015; 5 (25): 7–13 (in Russian).
8. Gornyx O.A., Tabakman Yu.Yu., Bishtavi A.Kh., Gogoladze Kh.T., Chabrov A.M., Kostin A.Yu. O taktike vedeniya bol'nykh s atipicheskoy giperplaziey endometriya [Management of patients with atypical endometrial hyperplasia]. *Problemy reproduksii*. 2014; 1: 20–23 (in Russian).
9. Wise M.R., Jordan V. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *American Journal Obstetrics and Gynecology*. 2016; 214 (6): 689.
10. Saha T., Makar S., Swetha R., Gutti G., Singh S.K. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 177: 116–143.
11. Machado F.J., Silva R.D., Melo R., G. Correia J.D. Less Exploited GPCRs in Precision Medicine: Targets for Molecular Imaging and Theranostics. *Molecules*. 2018; 24 (1): 49.
12. Boggess J.F., Kilgore J.E. Uterine cancer. *Abeloff's Clinical Oncology*. 2014; 5: 1575–1591.
13. Javed Z., Ullah M., Ashfaq H.A., Shah A.H., Shahzad M., Bilal M., Sumrin A., Bashir H., Siddiqi M.H., Sadia H. Role of MicroRNA in Endometrial Carcinoma. *Advancements in life sciences*. 2016; 4 (1): 8–13.

14. Nyante S.J. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: an exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control*. 2015; 26: 121–131.
15. Ordi J., Bergeron C., Hardisson D., McCluggage W.G., Hollema H., Felix A., Soslow R.A., Oliva E., Tavassoli F.A., Alvarado-Cabrero I., Wells M., Nogales F.F. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification. *Histopathology*. 2014; 64: 284–292.
16. Yang C.H., Almomen A., Wee Y.S., Jarboe E., Peterson C.M., Janát-Amsbury M.M. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Medicine*. 2015; 4 (7): 1039–1050.
17. Patel B. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human Reproduction Update*. 2015; 21 (2): 155–173.
18. Xing-ling Q. No association between the progesterone receptor gene polymorphism (+331G/A) and the risk of breast cancer: an updated meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2017; 18: 123.
19. Zhang Y., Zhao D., Gong C., Zhang F., He. J., Zhang W., Zhao Y., Sun J. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015; 13: 208.
20. Baburin D.V., Unanyan A.L. Taktika vedeniya patsientok s atipicheskoy giperplaziey endometriya [Management of patients with atypical endometrial hyperplasia]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2016; 3 (4): 188–191 (in Russian).

Received 22 July 2020; accepted 01 September 2020.

Information about the authors

Ordians Iryna Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN university. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 6; e-mail: ordiantc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5882-9995>.

Kuular Aida Alekseevna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 6; e-mail: aida.kuular@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1747-626X>.

Yamurzina Anastasiya Aleksandrovna, Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 6; e-mail: yamurzinanastya@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0774-2715>.

Bazieva Taisa Aburashidovna, Resident Physician, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay Street, 6; e-mail: amira_94_94@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8140-7261>.

For citation

Ordians I.M., Kuular A.A., Yamurzina A.A., Bazieva T.A. Sovremennye predstavleniya o chastote vstrechaemosti polimorfizma genov ESR1 i PRG pri giperplazii endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Modern outlooks on prevalence of ESR1 and PRG polymorphism in women of reproductive age with endometrial hyperplasia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2020; 3: 112–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-112-120 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 572.51-053.5 (571.122)

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-121-134

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ РАЗНОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ

А.А. Говорухина, К.С. Конькова

БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный педагогический университет», г. Сургут, Россия

Цель работы – проведение комплексной оценки физического развития детей 8–17 лет, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе, с учетом этнической принадлежности.

Материалы и методы. Обследовано 479 детей. Выделены следующие группы: ханты и потомки пришлого населения 1-го и 2-го поколений. Изучены тотальные размеры тела и индексы физического развития. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы Statistica 10.0.

Результаты. Оценка антропометрических показателей детей – представителей разных этнических групп, проживающих на территории ХМАО-Югры, позволила выявить особенности их физического развития. Установлено, что дети-ханты характеризовались меньшими тотальными размерами тела по сравнению с потомками пришлого населения, а также по сравнению с детьми-ненцами, проживающими в ЯНАО. У девочек-ханты и их сверстниц из группы потомков пришлого населения с 14 лет прослеживалась тенденция к сближению значений по показателям массы тела и окружности грудной клетки, а у мальчиков, наоборот: с 14 лет до конца рассматриваемого периода различия тотальных размеров тела только увеличивались. Признаки ростового скачка у мальчиков-ханты наблюдались одновременно с потомками пришлого населения и на год позже, чем у детей-ненцев, у девочек – на 1–2 года раньше, чем у групп сравнения. Первый и второй перекрест ростовых прямых отмечался несколько раньше (в 10 и 14 лет), чем у потомков пришлого населения (в 12 и 15 лет). Высокое физическое развитие чаще встречалось у девочек-ханты (35,9 %) по сравнению с потомками пришлого населения (21,9 %).

Выводы. Проведенная комплексная оценка физического развития детей 8–17 лет, проживающих на территории ХМАО-Югры, свидетельствует о необходимости разработки региональных нормативов физического развития с учетом этнической принадлежности.

Ключевые слова: физическое развитие, ханты, коренные жители, школьники, Север, этнические группы, пришлое население.

Введение. Развитие детского организма в определенной степени зависит как от заложенной в него генетической программы, так и от факторов внешней среды [1, 2]. Актуальность проблемы адаптации детей к внешним климатогеографическим факторам северных территорий не вызывает сомнения, поскольку детский организм является наиболее чувствительным к любым изменениям окружающей среды в силу незавершившихся процессов роста и развития [3]. Многими авто-

рами [4–6] отмечается, что дети – жители Севера по морфофункциональным показателям отличаются от своих сверстников, проживающих в средней полосе России. Кроме того, суровые климатические факторы Севера способны воздействовать на развитие детского организма, нарушая правильную его «траекторию» [7].

Проблеме адаптации человека к экстремальным факторам окружающей среды посвящено большое количество работ [4, 6, 7].

Установлено, что суровые погодноклиматические условия в сочетании с неблагоприятными техногенными воздействиями Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО-Югры) оказывают непосредственное влияние на морфофункциональное состояние организма человека. Люди, проживающие на Севере с рождения, некоторым образом адаптируются к местным условиям и легче переносят климатические капризы. У коренных малочисленных народов Севера (КМНС) приспособление к экстремальным климатическим условиям происходило несколько столетий, в связи с чем у них выработался ряд особенностей, которые закрепились генетически и передаются по наследству [8, 9]. Однако дети коренных малочисленных народов Севера для получения образования вынуждены из естественных условий существования переезжать в специализированные школы-интернаты, что не может не сказываться на функциональном состоянии организма, в т.ч. и на физическом развитии.

По мнению ряда авторов, для объективной оценки физического развития детей и подростков следует использовать единые международные стандарты, в то же время другие авторы рекомендуют пользоваться региональными и национальными нормативами, поскольку использование общемировых стандартов ведет к ошибочным оценкам [11–13]. О.А. Байтрак и соавт. отмечают, что использование нормативов физического развития у ханты без учета региональных особенностей территории проживания ведет к гипердиагностике нанизма и гиподиагностике ожирения [14].

Изучением морфофункционального состояния детей-ханты занимались О.Л. Нифонтова, Т.В. Потапова, В.А. Прокопьева, Е.С. Корзан [4, 15–17]. В основном все работы посвящены сравнению показателей физического развития детей-ханты и их сверстников – представителей некоренного населения. Однако имеющиеся данные не отражают в целом картину физического развития детей-ханты в течение всего периода школьного обучения, поскольку авторы анализировали отдельные возрастные периоды (например, период 13–18 лет) или исследуемые школьники (7–17 лет) были объединены в большие группы в соответствии

с периодами обучения [4, 17]. Важно отметить, что согласно переписи населения 2010 г. одной из больших групп КМНС, наряду с ханты, являются ненцы [18]. Как отмечает Т.И. Алексеева, представители арктического адаптивного типа, к которому относятся все КМНС, имеют ряд схожих морфофункциональных особенностей [8]. Однако работ, посвященных комплексной оценке физического развития детей ханты с учетом возраста и в сравнении с другими КМНС, практически нет.

Цель исследования. Проведение комплексной оценки физического развития детей 8–17 лет, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе, с учетом этнической принадлежности.

Материалы и методы. Исследование физического развития детей проводилось в зимний период года (декабрь-февраль) на базах медицинских кабинетов образовательных учреждений Сургутского района. В исследовании приняли участие 240 детей в возрасте 8–17 лет – представители ханты, которые приезжают на учебный период в школы-интернаты (128 девочек и 113 мальчиков). В группах девочек-ханты 9, 12, 15, 17 лет – по 10 чел., 13 лет – 12 чел., 16 лет – 13 чел., 11, 14 лет – по 14 чел., 10 лет – 15 чел., 8 лет – 20 чел. В группах мальчиков-ханты 10, 13, 15, 16 и 17 лет – по 10 чел., 8, 12 лет – по 11 чел., 14 лет – 12 чел., 11 лет – 14 чел., 9 лет – 15 чел. Группу сравнения составили 239 детей – потомков пришлого населения 1-го и 2-го поколений (ППН) (126 девочек и 112 мальчиков). В группах девочек-ППН 13, 14, 15, 16 лет – по 10 чел., 17 лет – 11 чел., 12 лет – 13 чел., 10, 11 лет – по 14 чел., 8 лет – 16 чел., 9 лет – 18 чел. В группах мальчиков-ППН 8, 12, 15, 16 лет – по 10 чел., 14, 17 лет – по 11 чел., 9, 13 – по 12 чел., 10, 11 лет – по 13 чел.

Средние значения основных антропометрических показателей детей-ханты сравнивали с центильными таблицами этнических ханты, представленных в работе О.А. Байтрак с соавт. [14]. Средние значения основных антропометрических показателей детей-ППН сравнивали с нормативами, разработанными А.А. Тепляковым с соавт. для детей пришлого населения [19]. Для статистических расчетов с учетом возрастной периодизации определяли

паспортный возраст ребенка путем сопоставления даты рождения с датой обследования [20]. Обязательным условием включения в исследование явилось добровольное письменное информированное согласие родителей или законных представителей ребенка. В исследование не включались школьники, которые в день обследования имели жалобы, хронические заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, освобождения от учебы, перенесли какие-либо острые заболевания в течение 3 предыдущих месяцев.

Обследование детей проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации с соблюдением всех этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Все измерения проводили в первой половине дня, в условиях температурного комфорта. По общепринятым методикам регистрировали основные антропометрические показатели: длину (ДТ) и массу тела (МТ), окружность грудной клетки (ОГК). Для оценки физического развития детей использовали индекс Вервека–Воронцова, или индекс стени: $(Ис) = ДТ / (2МТ + ОГК)$ (усл. ед.), и индекс Рорера: $(ИР) = МТ / ДТ^3$ (кг/м³) [21, 22].

Полученные данные анализировали с использованием программы Statistica 10.0. Для проверки выборки на нормальность распределения использовали тест Шапиро–Уилка (для выборок до 50 наблюдений). Поскольку все возрастные и половые группы характеризовались нормальным распределением, применяли параметрический метод для независимых выборок – t-критерий Стьюдента. Результаты представляли в виде среднего значения (М) и среднеквадратического отклонения (σ). Для сравнения дисперсий двух вариационных рядов применяли метод углового преобразования Фишера (φ). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Длина тела является основным маркером наследственности и отражает соответствие ростовых процессов возрастным нормам [23]. Средние значения длины тела представлены на рис. 1, 2. Практически во всех возрастно-половых груп-

пах детей-ханты величина длины тела попадала в границы 25–75 перцентилей, что соответствует среднему уровню показателя. Исключения составили девочки 8 лет, у которых длина тела находилась в диапазоне значений ниже среднего (10–25 перцентилей). В группе мальчиков 13 и 15 лет длина тела соответствовала уровню выше среднего (75–90 перцентилей).

В период от 8 до 12 лет у мальчиков наблюдалось равномерное увеличение длины тела на 3–7 см/г. В 13 лет прирост длины тела был максимальным и составил 11,96 см/г., после чего темпы прироста были не более 5,5 см. У девочек максимальные приросты длины тела отмечались в 10 (8,97 см/г.) и 13 лет (8,63 см/г.). В остальные возрастные периоды они составляли от 0,5 до 7 см. Максимальные приросты длины тела у обследованных нами детей-ханты отмечались в подростковом периоде, в котором, как известно, происходит усиление функции половых желез, что способствует росту скелета [24]. Период интенсивных приростов длины тела в группе девочек отмечался на 3 года раньше, чем у мальчиков, что обусловлено более ранним вступлением в период полового созревания (рис. 2).

Масса тела является более лабильным показателем и в первую очередь отражает степень развития костно-мышечного аппарата, подкожного жирового слоя и внутренних органов [25]. Данный показатель изменяется под влиянием различных причин как эндогенного, так и экзогенного характера [21]. Средние значения массы тела детей-ханты, представленные на рис. 3 и 4, попадали в границы 25–75 перцентилей, за исключением юношей 17 лет, у которых масса тела соответствовала уровню ниже среднего.

В возрасте от 8 до 17 лет масса тела девочек увеличивалась каждый год равномерно на 1,0–4,5 кг, только лишь в 10 лет годовой прирост составил более 5 кг/г. В группе мальчиков максимальный годовой прирост массы тела отмечался в 13 лет (7,59 кг/г.). В 11 и 15 лет годовые приросты составили 5,89 и 5,58 кг/г. соответственно. В другие возрастные периоды масса тела увеличивалась на 0,3–2,5 кг/г. (рис. 3, 4).

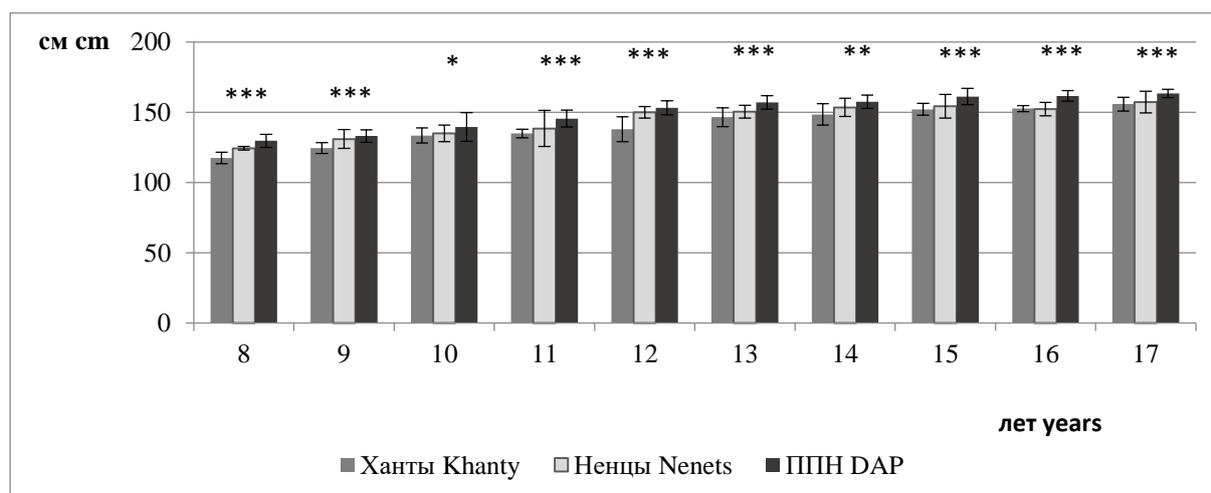


Рис. 1. Длина тела девочек – представительниц разных этнических групп, проживающих в условиях Севера.

Примечание. Здесь и далее: группа сравнения КМНС (ненцы) представлена по данным Н.В. Ефимовой и И.В. Мыльниковой [27]. На рисунке представлены средние значения и стандартные отклонения среднего. Статистически значимые различия между группами ханты и ППН: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Fig. 1. Height of girls – representatives of different ethnic groups living in the North.

Note. Henceforward: the comparison group, small indigenous peoples of the North (Nenets), is presented according to N.V. Efimova and I.V. Mylnikova, 2017 [27]. The figure shows mean values and mean standard deviation. Statistically significant differences between the Khanty and DAP groups: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$. DAP – descendants of the alien population

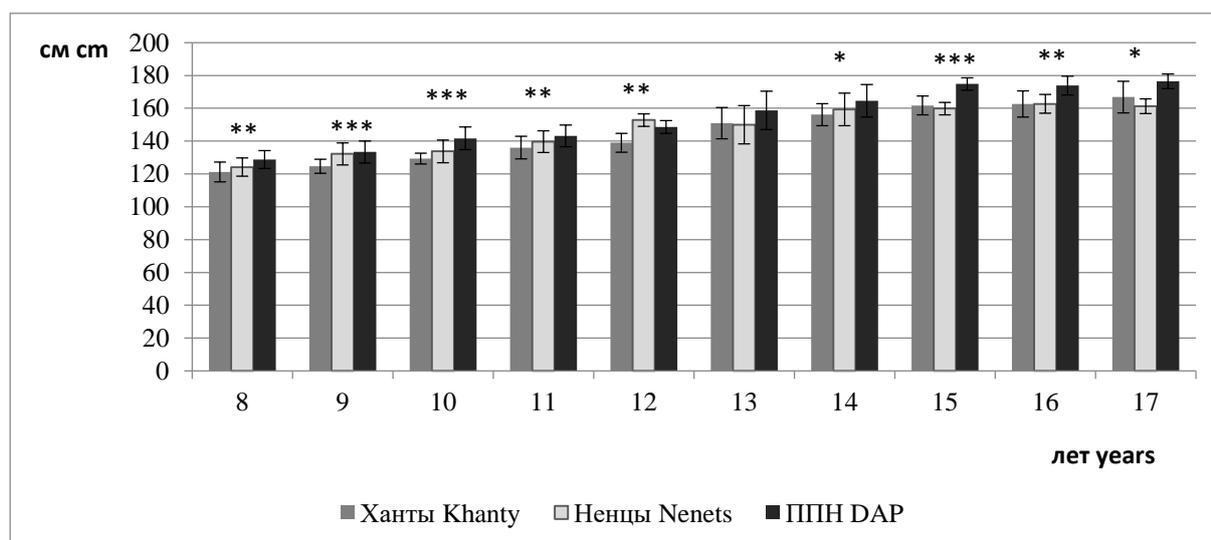


Рис. 2. Длина тела мальчиков – представителей разных этнических групп, проживающих в условиях Севера

Fig. 2. Height of boys – representatives of different ethnic groups living in the North

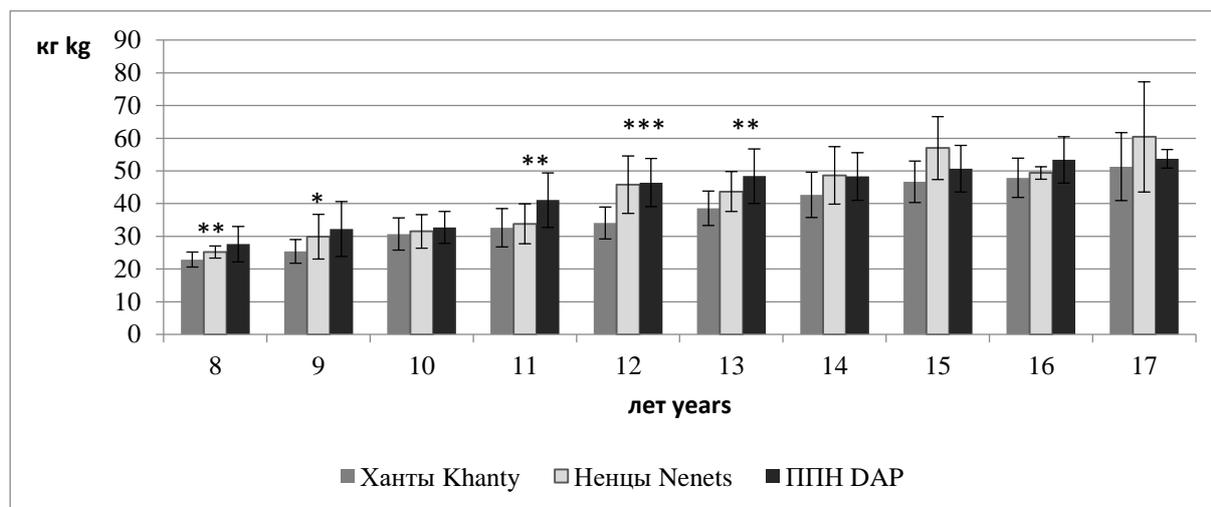


Рис. 3. Масса тела девочек – представительниц разных этнических групп, проживающих в условиях Севера

Fig. 3. Body weight of girls – representatives of different ethnic groups living in the North

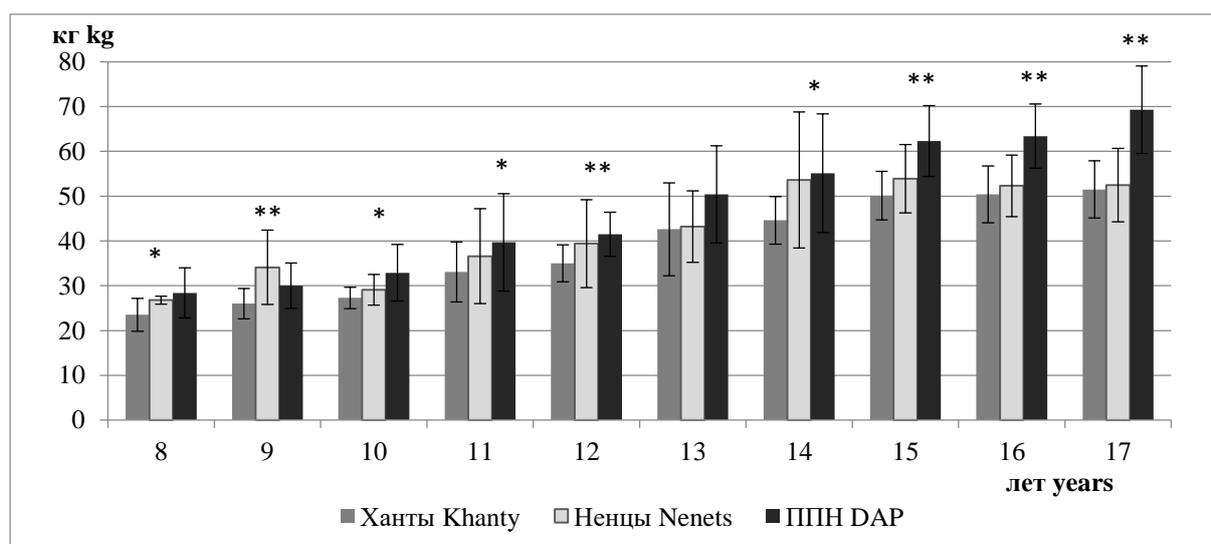


Рис. 4. Масса тела мальчиков – представителей разных этнических групп, проживающих в условиях Севера

Fig. 4. Body weight of boys – representatives of different ethnic groups living in the North

Окружность грудной клетки оказывает значительное влияние на форму тела и характеризует объемные параметры, развитие грудных мышц, а также функциональное состояние органов грудной клетки [26]. Установлено, что у мальчиков 11, 15, 16, 17 лет и девочек 9, 11 лет величины ОГК были выше среднего уровня. У девочек 8, 10, 15 лет величины ОГК попадали в границы значений 90–97 перцен-

тилей, что соответствует высокому уровню. В остальных группах значения ОГК лежали в пределах средних значений (рис. 5, 6).

ОГК у девочек с возрастом увеличивалась на 0,5–3,0 см, а в 10 и 15 лет годовые приросты составили 5,40 и 4,84 см/г. соответственно. У мальчиков увеличение ОГК было максимальным в 11 (3,90 см/г.), 13 (3,46 см/г.) и 15 лет (4,08 см/г.).

Во всех возрастно-половых группах детей – потомков пришлого населения значения тотальных размеров тела попадали в границы средних значений (25–75 перцентилей). Максимальные приросты длины тела у девочек были зафиксированы в возрастном периоде с 10 до 12 лет (6,42, 6,01 и 7,69 см/г. соответственно), тогда как в остальные возрастные периоды длина тела изменялась на 0,5–3,5 см/г.

Масса тела и ОГК в этой группе девочек максимально увеличивались в возрасте 11 лет (8,44 кг/г. и 5,91 см/г. соответственно). У мальчиков наибольшие приросты длины и массы тела отмечались в 13 (10,1 см/г. и 8,90 кг/г.) и 15 лет (10,28 см/г. и 7,22 кг/г.), а ОГК – в 11 (5,15 см/г.), 13 (5,27 см/г.), 14 (5,10 см/г.) и 17 лет (6,11 см/г.).

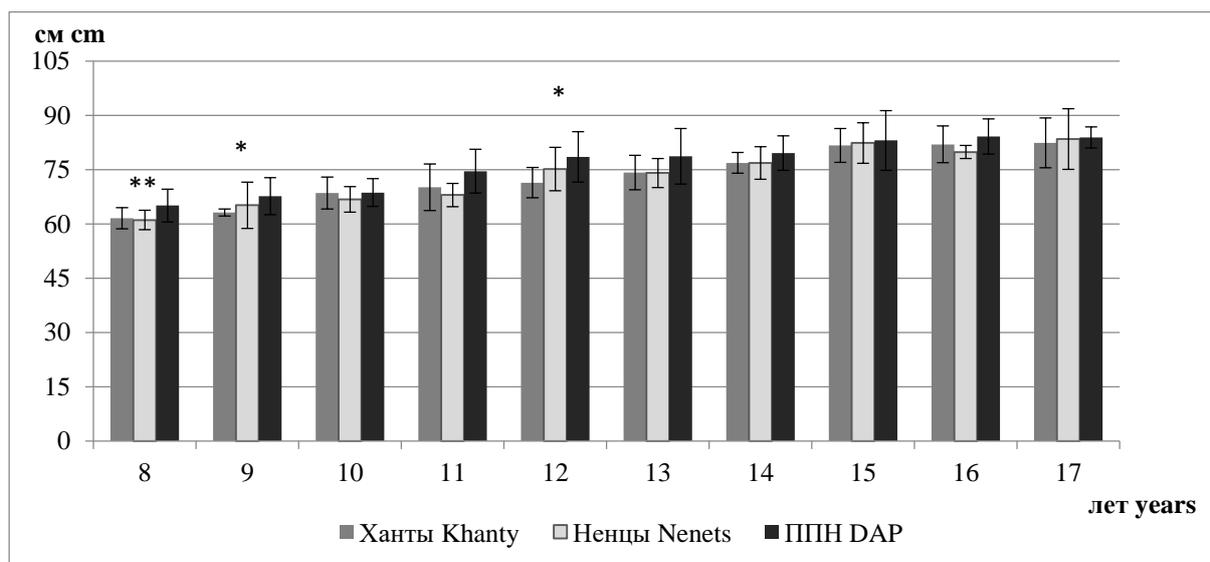


Рис. 5. Окружность грудной клетки девочек – представительниц разных этнических групп, проживающих в условиях Севера

Fig. 5. Chest circumference of girls – representatives of different ethnic groups living in the North

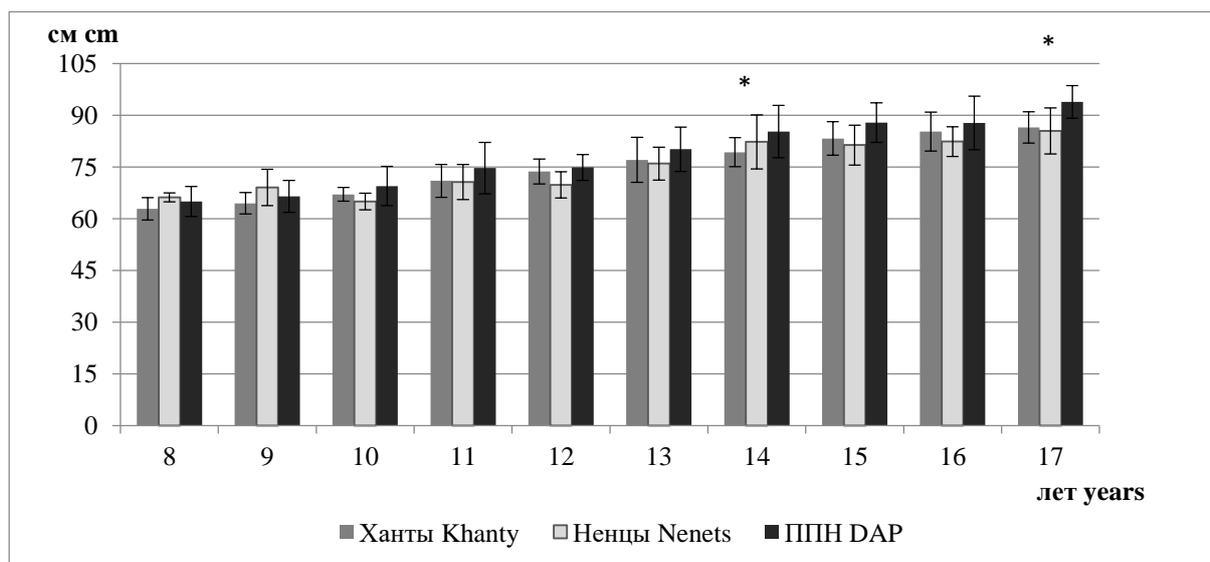


Рис. 6. Окружность грудной клетки мальчиков – представителей разных этнических групп, проживающих в условиях Севера

Fig. 6. Chest circumference of boys – representatives of different ethnic groups living in the North

Установлено, что обследованные дети-ханты имели более низкие значения тотальных размеров тела по сравнению с детьми – потомками пришлого населения, что согласуется с результатами исследований других авторов [4, 14–17].

Статистически значимые различия между девочками-ханты и их сверстницами из группы потомков пришлого населения по длине тела сохранялись во всех возрастных группах. Максимальная разница значений длины тела зафиксирована в 12 лет (15,31 см), что связано с наиболее интенсивными и продолжительными приростами данного показателя у девочек из группы потомков пришлого населения в этот возрастной период (рис. 1). По показателю массы тела статистически значимые различия в группах девочек устанавливались до 13-летнего возраста, далее эти показатели статистически значимо не различались (рис. 3).

У мальчиков-ханты и потомков пришлого населения значимые различия по длине и массе тела наблюдались во всех обследованных группах (за исключением 13-летнего возраста). Максимальная разница по показателю длины тела установлена в период второго максимального скачка у потомков пришлого населения, а именно в 15 лет (13,22 см) (рис. 2). Максимальная разница по показателю массы тела, которая составила 17,81 кг, зафиксирована в 17 лет. Это является результатом того, что активный прирост массы тела у мальчиков-ханты наблюдался только до 15-летнего возраста, а у потомков пришлого населения интенсивное прибавление массы тела прослеживалось вплоть до 17 лет (рис. 4).

Окружность грудной клетки у детей-ханты хоть и была ниже, чем у потомков пришлого населения, однако статистически значимые различия выявлены только у девочек 8, 9 и 12 лет и у мальчиков 14 и 17 лет. Хотелось бы отметить, что у девочек различия по показателю ОГК устанавливались в возрасте с 8 до 14 лет, а с 14 лет становились менее значимыми и к 17 годам имели минимальные значения. В группах мальчиков наблюдалась обратная картина: различия значений ОГК устанавливались с 14-летнего возраста, к 17 годам достигая максимума (рис. 5, 6).

Таким образом, дети-ханты характеризовались меньшими тотальными размерами тела по сравнению с потомками пришлого населения. У девочек-ханты и их сверстниц из группы потомков пришлого населения с 14 лет прослеживалась тенденция к сближению значений по показателям массы тела и ОГК, а у мальчиков, наоборот: с 14 лет до конца рассматриваемого периода различия тотальных размеров тела только увеличивались.

Нами был проведен сравнительный анализ показателей физического развития детей – представителей разных этнических групп, относящихся к КМНС. По сравнению со средними значениями тотальных размеров тела у детей-ненцев, проживающих в Ямало-Ненецком автономном округе (по данным Н.В. Ефимовой и И.В. Мыльниковой), дети-ханты практически во всех возрастных группах характеризовались меньшими значениями длины тела, особенно в группах девочек в период до 14 лет и в группах мальчиков до 12 лет (рис. 1, 2). Масса тела у детей-ханты была ниже, чем у ненцев на протяжении от 8 до 17 лет (рис. 3, 4). Наибольшие различия длины (12 см у девочек и 13,8 см у мальчиков) и массы тела (10,1–11,7 кг у девочек и 8,1–9,1 кг у мальчиков) были выявлены в периоды максимальных приростов этих показателей у детей-ненцев. При сравнении величины ОГК у детей КМНС определенной закономерности установить не удалось. Значения ОГК в сравниваемых группах отличались у девочек на 0–4 см, у мальчиков на 0–5 см, при этом наибольшие значения в одних возрастных группах были установлены у детей-ханты, в других – у детей-ненцев (рис. 5, 6).

О.Л. Нифонтова в своих исследованиях отмечает, что у мальчиков-ханты пубертатный скачок наступает гораздо позже, чем у пришлого населения и детей других климатических зон, но продолжительность этого скачка значительно больше [4]. В наших исследованиях установлено, что периоды максимальных приростов длины и массы тела у мальчиков-ханты совпадали с первыми наибольшими приростами этих показателей у потомков пришлого населения, но отличались по сроку от детей-ненцев [27]. Так, длина тела у мальчиков-ханты по сравнению с мальчиками-нен-

цами максимально увеличивалась на год позже, а масса тела – на год раньше (рис. 2, 4). У девочек-ханты наибольшие приросты длины и массы тела отмечались на 1–2 года раньше, чем у девочек из группы потомков пришлое население и девочек-ненцев (по данным Н.В. Ефимовой и И.В. Мыльниковой), при этом прирост массы тела был в 1,5–2,0 раза ниже, чем у групп сравнения (рис. 1, 3).

Сравнительный анализ половых различий установил, что первый перекрест длины тела, являющийся проявлением полового диморфизма, у детей-ханты отмечался в 10 лет. В данном возрасте девочки имели статистически значимо более высокие значения длины тела по сравнению с мальчиками ($p=0,049$). С 11 до 14 лет длина тела в обеих группах имела близкие значения, а с 14 лет мальчики были статистически значимо выше девочек. У потомков пришлое население первый и второй ростовой перекрест был зафиксирован несколько позже, чем у детей-ханты, – в 12 и 15 лет соответственно. Н.В. Ефимова и И.В. Мыльникова у детей-ненцев установили только один ростовой перекрест в 14 лет, когда мальчики по показателю длины тела стали опережать девочек [27].

Масса тела и ОГК у мальчиков-ханты 8–17 лет были несколько больше, чем у девочек, за исключением 10-летнего возраста. Половые различия по показателям массы тела и ОГК оставались практически на одном уровне (0,56 кг в 8 лет и 0,21 кг в 17 лет), а по показателю ОГК увеличивались (с 1,3 до 4,1 см). У потомков пришлое население значения массы тела и ОГК до 15 лет не имели статистически значимых различий, а с 15 лет были статистически значимо выше у мальчиков, чем у девочек ($p<0,001$). Половые различия по показателю массы тела в период от 8 до 17 лет увеличивались с 0,82 до 15,6 кг. Аналогичная картина просматривалась и по показателю ОГК: разница между мальчиками и девочками увеличивалась с 0,06 см в 8 лет до 9,92 см в 17 лет.

Таким образом, у детей-ханты первый и второй перекресты длины тела зафиксированы на 1–2 года раньше, чем в группах де-

тей – потомков пришлое население, что может являться проявлением более раннего начала периода полового созревания. Различия по показателям массы тела и ОГК между девочками и мальчиками в группах потомков пришлое население постепенно нарастали, достигая максимума к 17 годам, в то время как у детей-ханты они оставались практически на одном уровне на всем рассматриваемом промежутке времени.

Направленность ростовых процессов мы изучали по показателю индекса Вервека–Воронцова (индекса стени), достоинством которого является малая зависимость от возраста [21]. Результаты анализа индекса стени представлены в табл. 1. Установлено, что индекс стени в период от 8 до 17 лет имел тенденцию к уменьшению своих значений во всех обследованных нами группах, что может говорить об увеличении темпа поперечных ростовых процессов с возрастом. В обеих группах девочек средние значения индекса стени свидетельствовали о мезоморфном типе конституции. Аналогичная картина прослеживалась и в группе мальчиков-ханты, а у мальчиков – потомков пришлое население индекс стени с 15-летнего возраста попадал в границы значений «умеренная брахиморфия», которая характеризуется преобладанием поперечного роста над продольным.

Персональная оценка значений индекса стени установила, что преобладающим типом телосложения во всех изучаемых группах был мезоморфный, что согласуется с результатами исследования О.Л. Нифонтовой [4]. Брахиморфный тип телосложения чаще встречался у потомков пришлое население (у 19,8 % девочек и 28,8 % мальчиков), чем у детей-ханты (у 15,6 % девочек и 8,8 % мальчиков). При этом в группах мальчиков установлены статистически значимые различия ($p<0,01$). Стоит отметить, что выраженная брахиморфия, свидетельствующая о низкорослости, встречалась у 5 % девочек из группы потомков пришлое население, что статистически значимо выше ($p<0,05$), чем у девочек-ханты (менее 1 %). Долихоморфный тип телосложения в изучаемых группах не выявлен.

Таблица 1
Table 1

Индекс Вервека–Воронцова (индекс стении) у детей – представителей разных этнических групп, проживающих в условиях ХМАО–Югры, усл. ед.
Verevka-Vorontsova index (sthenia index) in children – representatives of different ethnic groups living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, standard unit

Возраст, лет Age	Группа Group	Девочки Girls		Мальчики Boys	
		M±m	p	M±m	p
8	Ханты Khanty	1,10±0,01	0,875	1,11±0,02	0,267
	ППН DAP	1,09±0,03		1,07±0,03	
9	Ханты Khanty	1,10±0,02	0,116	1,08±0,02	0,599
	ППН DAP	1,02±0,03		1,06±0,02	
10	Ханты Khanty	1,04±0,02	0,846	1,06±0,01	0,684
	ППН DAP	1,04±0,01		1,05±0,03	
11	Ханты Khanty	1,01±0,03	0,091	1,00±0,02	0,269
	ППН DAP	0,94±0,03		0,96±0,04	
12	Ханты Khanty	1,00±0,03	0,036	0,97±0,02	0,315
	ППН DAP	0,91±0,03		0,95±0,02	
13	Ханты Khanty	0,98±0,02	0,151	0,94±0,03	0,180
	ППН DAP	0,91±0,04		0,89±0,02	
14	Ханты Khanty	0,92±0,02	0,543	0,93±0,02	0,039
	ППН DAP	0,90±0,03		0,86±0,03	
15	Ханты Khanty	0,88±0,02	0,726	0,88±0,02	0,118
	ППН DAP	0,86±0,04		0,83±0,03	
16	Ханты Khanty	0,87±0,02	0,733	0,88±0,02	0,038
	ППН DAP	0,85±0,03		0,81±0,02	
17	Ханты Khanty	0,86±0,03	0,988	0,88±0,02	0,003
	ППН DAP	0,86±0,01		0,76±0,03	

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are given in bold. DAP – descendants of the alien population.

Значения индекса Рорера подтвердили преобладание гармоничного физического развития во всех обследованных группах. Высокое физическое развитие среди девочек-ханты встречалось статистически значимо чаще ($p < 0,01$), чем у девочек из групп потомков пришлое населения. В группах мальчиков

высокий уровень физического развития встречался практически с одинаковой частотой. Доля встречаемости низкого уровня физического развития в группе ханты не превышала 8 %, в группе потомков пришлое населения она была немного выше – 12,1 % (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Уровень физического развития детей – представителей разных этнических групп, проживающих в условиях ХМАО-Югры, по индексу Рорера, %

Physical fitness level in children – representatives of different ethnic groups living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra according to ponderal index, %

Пол Sex	Группа Group	Уровень физического развития Physical fitness level		
		Высокое High	Среднее Average	Низкое Low
Девочки Girls	Ханты Khanty	35,9	56,3	7,8
	ППН DAP	21,8**	66,1	12,1
Мальчики Boys	Ханты Khanty	16,8	78,8	4,4
	ППН DAP	19,8	71,2	9,0

Примечание. Статистически значимые различия между группами ханты и ППН: ** – $p < 0,01$.

Note. Statistically significant differences between the Khanty and DAP groups: ** – $p < 0.01$. DAP – descendants of the alien population.

Процент встречаемости детей с высоким физическим развитием от младшего (8–10 лет) к старшему школьному возрасту (15–17 лет) постепенно снижался. Так, если в группах ханты высокое физическое развитие имели 45,7 % девочек и 26,3 % мальчиков младшего возраста, то к старшему школьному возрасту эти доли составили 39,4 и 0 % соответственно. У групп потомков пришлого населения доля детей с высоким физическим развитием снизилась с 20,0 до 12,5 % у мальчиков и с 25,0 до 10,3 % у девочек ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, проведенная нами комплексная оценка физического развития детей коренной малочисленной народности Севера – ханты, проживающих в условиях ХМАО-Югры, выявила некоторые различия с потомками пришлого населения. Дети-ханты имели более низкие значения тотальных размеров тела по сравнению с детьми – потомками пришлого населения и детьми-ненцами, проживающими в ЯНАО (по данным Н.В. Ефимовой и И.В. Мыльниковой). У мальчиков-ханты признаки ростового скачка наблюдались одновременно с потомками

пришлого населения и на год позже, чем у детей-ненцев, у девочек – на 1–2 года раньше, чем у групп сравнения. Первый и второй перекрест ростовых прямых отмечался несколько раньше (в 10 и 14 лет), чем у потомков пришлого населения (в 12 и 15 лет). Высокое физическое развитие чаще встречалось у девочек ханты (35,9 %) по сравнению с потомками пришлого населения (21,9 %). Однако с возрастом доля этих детей как среди ханты, так и среди потомков пришлого населения постепенно снижалась.

Выявленные различия в изучаемых группах могут служить предположением о наличии этнических особенностей, что требует дальнейшего исследования физического развития детей ХМАО-Югры разных этнических принадлежностей. Предполагается, что для объективной оценки физического развития необходимо учитывать не только региональные особенности, но и этническую принадлежность ребенка. Следовательно, необходима разработка нормативов физического развития для представителей коренных малочисленных народов Севера – ханты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Kløvgaard M., Nielsen N.O., Sørensen T.L., Bjerregaard P., Olsen B., Júlíusson P.B., Roelants M., Christesen H.T.* Growth of children in Greenland exceeds the World Health Organization growth charts. *Acta Paediatr.* 2018; 107 (11): 1953–1965.
2. *Veunen G.P., Rogol A.D., Malina R.M.* Indicators of Biological Maturation and Secular Changes in Biological Maturation. *Food Nutr. Bull.* 2006; 27 (4): 244–256.
3. *Койносов А.П.* Адаптация детей к занятиям спортом на Севере. Шадринск: Шадринский дом печати; 2008. 177.
4. *Нифонтова О.Л.* Системный анализ параметров сердечно-сосудистой системы учащихся Югры: дис. ... д-ра биол. наук. Сургут; 2009. 363.
5. *Литовченко О.Г.* Особенности морфофункционального и психофизиологического развития уроженцев Среднего Приобья в возрасте 7–20 лет: дис. ... д-ра биол. наук. Сургут; 2009. 285.
6. *Ткачук М.Г., Вадюхина С.В.* Особенности физического развития детей, проживающих в условиях Крайнего Севера. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова.* 2011; 18 (2): 145–146.
7. *Гребнева Н.Н., Сазанова Т.В.* Исследование процессов роста и развития детского организма на критических этапах онтогенеза. *Проблемы современного педагогического образования.* 2018; 59 (3): 234–238.
8. *Алексеева Т.И.* Единство и разнообразие человечества: хрестоматия. М.: Московский государственный психолого-педагогический университет; 2004. 185.
9. *Башикатова Ю.В., Карпин В.А.* Общая характеристика функциональных систем организма человека в условиях Ханты-Мансийского округа – Югры. *Экология человека.* 2014; 5: 9–16.
10. *Вайнилович Е.Г., Данилова Л.И., Сретенская Ж.Л., Запольский С.А.* Сравнение разных реферативных таблиц и пороговых значений индекса массы тела для оценки распространенности избыточной массы тела, ожирения и дефицита массы тела у школьников. *Проблемы эндокринологии.* 2010; 6: 9–13.
11. *Reilly J.J.* Assessment of childhood obesity: national reference data or international approach? *Obesity Research.* 2002; 10 (8): 838–840.
12. *Hermanussen M., Assmann C., Godina E.* WHO versus Regional Growth Standards. *International Scientific Conference Growth Charts: Local versus International? Counted versus calculated.* Vilnius; 2009. 18.
13. *Кульба С.Н., Войнов В.Б., Пожарская Е.Н., Глумов А.Г., Гапоненко М.В., Соколова Е.Е., Лобанова И.Ю.* Особенности индекса массы тела у школьников Ростовской области. *Scientific and Practical Journal of Health and Life Sciences.* 2014; 4: 62–69.
14. *Байтрак О.А., Мещеряков В.В., Тепляков А.А.* Сравнительная оценка показателей физического развития у детей этнических хантов Среднего Приобья. *Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции.* 20–21 октября 2018. Сургут; 2018: 210–217.
15. *Потапова Т.В.* Морфофункциональные показатели и физическая работоспособность детей 8–11 лет ханты, коми и русских Тюменской области: дис. ... канд. биол. наук. Тюмень; 2001. 167.
16. *Прокопьева В.А.* Морфофункциональная характеристика мальчиков 8–11 лет севера Тюменской области и г. Тюмень: дис. ... канд. мед. наук. Тюмень; 2004. 143.
17. *Корзан Е.С.* Эколого-физиологическая характеристика школьников коренного населения – русских и ханты 13–18 лет, проживающих в бассейне р. Конды: дис. ... канд. биол. наук. Челябинск; 2014. 156.
18. *Всероссийская перепись населения 2010 года.* URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm (дата обращения: 18.04.2020).
19. *Тепляков А.А., Шамилина А.И., Якушина О.А., Мещеряков В.В., Гириш Я.В.* Региональные нормативы физического развития детей пришлого населения Среднего Приобья и их сравнительный анализ. *Медицина и образование в Сибири.* 2015; 3. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1821 (дата обращения: 18.04.2020).
20. *Борисова Т.С., Лабодаева Ж.П.* Гигиеническая оценка состояния здоровья детей и подростков. Минск: БГМУ; 2017. 50.
21. *Воронцов И.М., Мазурин А.В.* Пропедевтика детских болезней. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2009. 1008.
22. *Нагаева Т.А., Бисарева Н.И., Пономарева Д.А.* Физическое развитие детей и подростков: учебное пособие. Томск; 2011. 101.

23. Литовченко О.Г., Винокурова И.В., Собакарь В.Н., Мирзоева Н.В., Арент Е.А. Особенности физического развития учащихся Среднего Приобья. Северный регион: наука, образование, культура. 2012; 1–2: 33–41.
24. Черник В.Ф., Сытый В.П., Амвросьева С.П. Возрастная физиология: пособие. Минск; 2013. 326.
25. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. М.: Научный центр здоровья детей РАМН; 2008. 216.
26. Петров В.А. Методы определения и оценки состояния здоровья и физического развития детей и подростков. Владивосток: Медицина ДВ; 2014. 168.
27. Ефимова Н.В., Мыльникова И.В. Характеристика физического развития детей Ямало-Ненецкого автономного округа. Экология человека. 2017; 4: 20–25.

Поступила в редакцию 25.04.2020; принята 8.08.2020.

Авторский коллектив

Говорухина Алена Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая кафедрой медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, БУ ВО Ханты-Мансийский автономного округа – Югры «Сургутский государственный педагогический университет». 628417, Россия, Тюменская обл., г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, 10/2; e-mail: govalena@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7466-2918>.

Конькова Кристина Сергеевна – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный педагогический университет». 628417, Россия, Тюменская обл., г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, 10/2; e-mail: Kris92.008@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7131-7780>.

Образец цитирования

Говорухина А.А., Конькова К.С. Комплексная оценка физического развития детей разной этнической принадлежности, проживающих в условиях Ханты-Мансийского автономного округа. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 121–134. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-121-134.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS IN CHILDREN – REPRESENTATIVES OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS LIVING IN KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG – YUGRA

A.A. Govoruhina, K.S. Kon'kova

Surgut State Pedagogical University, Surgut, Russia

The purpose of the paper is to conduct a comprehensive assessment of physical fitness in children aged 8–17 living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug with respect to their ethnicity.

Materials and Methods. The authors examined 479 children and distinguished two groups: Khanty and descendants of the alien population in the 1st and 2nd generations. The authors studied their anthropometric measures and physical fitness indices. Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0.

Results. Assessment of anthropometric measures in children – representatives of different ethnic groups living on the territory of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra – made it possible to identify peculiarities of their physical fitness. It was found that Khanty children were characterized by smaller anthropometric measures compared to descendants of the alien population, as well as compared to Nenets children living in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. Khanty girls and their peers from the group of descendants of the alien population showed a tendency towards the convergence of values in terms of body weight and chest capacity since the age of 14. The picture was quite different for boys: since the age of 14 and onward, the differences in anthropometric measures increased. In Khanty boys, a growth spurt was observed at the same time as in boys, who were descendants of the alien population, and a year later than in Nenets children; in girls it was observed 1–2 years earlier than in the comparison groups. The first and second intersection of growth lines was noted somewhat earlier (at the age of 10 and 14) than in the descendants of the alien population (at the age of 12 and 15). High physical fitness was more common among Khanty girls (35.9 %) compared with the descendants of the alien population (21.9 %).

Conclusion. A comprehensive assessment of physical fitness in children aged 8–17 years living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra indicates the need to develop regional standards of physical fitness in regard to the ethnicity.

Keywords: physical development, Khanty, indigenous people, schoolchildren, North, ethnic groups, newcomers.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Kløvgaard M., Nielsen N.O., Sørensen T.L., Bjerregaard P., Olsen B., Júlíusson P.B., Roelants M., Christesen H.T. Growth of children in Greenland exceeds the World Health Organization growth charts. *Acta Paediatr.* 2018; 107 (11): 1953–1965.
2. Beunen G.P., Rogol A.D., Malina R.M. Indicators of Biological Maturation and Secular Changes in Biological Maturation. *Food Nutr. Bull.* 2006; 27 (4): 244–256.
3. Koynosov A.P. *Adaptatsiya detey k zanyatiyam sportom na Severe* [Adaptation of children living in the Northern regions to sport]. Shadrinsk: Shadrinskiy dom pečhati; 2008. 177 (in Russian).
4. Nifontova O.L. *Sistemnyy analiz parametrov serdechno-sosudistoy sistemy uchashchikhsya Yugry* [System analysis of cardiovascular system parameters in Ugra students]: dis. ... d-ra biol. nauk. Surgut; 2009. 363 (in Russian).
5. Litovchenko O.G. *Osobennosti morfofunktsional'nogo i psikhofiziologicheskogo razvitiya urozhentsev Srednego Priob'ya v vozraste 7–20 let* [Features of morphofunctional and psychophysiological development of the Middle Ob region native residents aged 7–20]: dis. ... d-ra biol. nauk. Surgut; 2009. 285 (in Russian).
6. Tkachuk M.G., Vadyukhina S.V. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detey, prozhivayushchikh v usloviyakh Kraynego Severa [Peculiarities of physical development of children living in the Far North]. *Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova.* 2011; 18 (2): 145–146 (in Russian).
7. Grebneva N.N., Sazanova T.V. Issledovanie protsessov rosta i razvitiya detskogo organizma na kriticheskikh etapakh ontogeneza [Child's body growth development at critical stages of ontogenesis]. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya.* 2018; 59 (3): 234–238 (in Russian).
8. Alekseeva T.I. *Edinstvo i raznoobrazie chelovechestva: khrestomatiya* [The unity and diversity of mankind: anthology]. Moscow: Moskovskiy gosudarstvennyy psikhologo-pedagogicheskiy universitet; 2004. 185 (in Russian).
9. Bashkatova Yu.V., Karpin V.A. Obshchaya kharakteristika funktsional'nykh sistem organizma cheloveka v usloviyakh Khanty-Mansiyskogo okruga – Yugry [General characteristics of the human functional systems in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra]. *Ekologiya cheloveka.* 2014; 5: 9–16 (in Russian).
10. Vaynilovich E.G., Danilova L.I., Sretenskaya Zh.L., Zapol'skiy S.A. Sravnenie raznykh referativnykh tablits i porogovykh znacheniy indeksa massy tela dlya otsenki rasprostranennosti izbytochnoy massy tela, ozhireniya i defitsita massy tela u shkol'nikov [Comparison of different abstraction tables and BMI thresholds to assess the prevalence of overweight, obesity and underweight in schoolchildren]. *Problemy endokrinologii.* 2010; 6: 9–13 (in Russian).
11. Reilly J.J. Assessment of childhood obesity: national reference data or international approach? *Obesity Research.* 2002; 10 (8): 838–840.
12. Hermanussen M., Assmann C., Godina E. *WHO versus Regional Growth Standards. International Scientific Conference Growth Charts: Local versus International? Counted versus calculated.* Vilnius; 2009. 18.
13. Kul'ba S.N., Voynov V.B., Pozharskaya E.N., Glumov A.G., Gaponenko M.V., Sokolova E.E., Lobanova I.Yu. Osobennosti indeksa massy tela u shkol'nikov Rostovskoy oblasti [BMI characteristics in schoolchildren of the Rostov region]. *Scientific and Practical Journal of Health and Life Sciences.* 2014; 4: 62–69 (in Russian).
14. Baytrak O.A., Meshcheryakov V.V., Teplyakov A.A. Sravnitel'naya otsenka pokazateley fizicheskogo razvitiya u detey etnicheskikh khantov Srednego Priob'ya [Comparative assessment of physical development indicators in Khanty children in the Middle Ob region]. *Fundamental'nye i prikladnye problemy zdorov'esberezeniya cheloveka na Severe: sbornik materialov III Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Fundamental and applied problems of human health in the North: Materials of the 3rd All-Russian Science to Practice Conference]. October 20–21, 2018. Surgut; 2018: 210–217 (in Russian).

15. Potapova T.V. *Morfofunksional'nye pokazateli i fizicheskaya rabotosposobnost' 8–11 let khanty, komi i russkikh Tyumenskoj oblasti* [Morphofunctional indicators and physical performance of Khanty, Komi and Russian children aged 8–11 in the Tyumen region]: dis. ... kand. biol. nauk. Tyumen'; 2001. 167 (in Russian).
16. Prokop'eva V.A. *Morfofunksional'naya kharakteristika mal'chikov 8–11 let severa Tyumenskoj oblasti i g. Tyumen'* [Morphofunctional characteristics of boys aged 8–11 years living in the north of the Tyumen region and in Tyumen]: dis. ... kand. med. nauk. Tyumen'; 2004. 143 (in Russian).
17. Korzan E.S. *Ekologo-fiziologicheskaya kharakteristika shkol'nikov korennoogo naseleniya – russkikh i khanty 13–18 let, prozhivayushchikh v bassejne r. Kondy* [Ecological and physiological characteristics of indigenous Russian and Khanty schoolchildren aged 13–18 living in the basin of the Condy river]: dis. ... kand. biol. nauk. Chelyabinsk; 2014. 156 (in Russian).
18. *Vserossiyskaya perepis' naseleniya 2010 goda* [2010 All-Russian population census]. Available at: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm (accessed: 18.04.2020) (in Russian).
19. Teplyakov A.A., Shamulina A.I., Yakushina O.A., Meshcheryakov V.V., Girsh Ya.V. Regional'nye normativy fizicheskogo razvitiya detey prishlogo naseleniya Srednego Priob'ya i ikh sravnitel'nyy analiz [Regional standards of somatic growth in children of ecdemic population of the Middle Ob region and their comparative analysis]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2015; 3. Available at: http://ngmu.ru/co-zo/mos/article/text_full.php?id=1821 (accessed: 18.04.2020).
20. Borisova T.S., Labodaeva Zh.P. *Gigienicheskaya otsenka sostoyaniya zdorov'ya detey i podrostkov* [Hygienic assessment of the health status in children and adolescents]. Minsk: BGMU; 2017. 50 (in Russian).
21. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. *Propedevtika detskikh bolezney* [Propedeutics of childhood diseases]. St. Petersburg: OOO «Izdatel'stvo Foliant»; 2009. 1008 (in Russian).
22. Nagaeva T.A., Bisareva N.I., Ponomareva D.A. *Fizicheskoe razvitie detey i podrostkov: uchebnoe posobie* [Physical development of children and adolescents: Textbook]. Tomsk; 2011. 101 (in Russian).
23. Litovchenko O.G., Vinokurova I.V., Sobakar' V.N., Mirzoeva N.V., Arent E.A. Osobennosti fizicheskogo razvitiya uchaschchikhsya Srednego Priob'ya [Physical development of students in the Middle Ob region]. *Severnyy region: nauka, obrazovanie, kul'tura*. 2012; 1–2: 33–41 (in Russian).
24. Chernik V.F., Sytyy V.P., Amvros'eva S.P. *Vozrastnaya fiziologiya: posobie* [Age physiology: Manual]. Minsk; 2013. 326 (in Russian).
25. Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A. *Fizicheskoe razvitie detey i podrostkov na rubezhe tysyachel'iy* [Physical development of children and adolescents at the turn of the millennium]. Moscow: Nauchnyy tsentr zdorov'ya detey RAMN; 2008. 216 (in Russian).
26. Petrov V.A. *Metody opredeleniya i otsenki sostoyaniya zdorov'ya i fizicheskogo razvitiya detey i podrostkov* [Methods for determining and assessing the state of health and physical development in children and adolescents]. Vladivostok: Meditsina DV; 2014. 168 (in Russian).
27. Efimova N.V., Myl'nikova I.V. Kharakteristika fizicheskogo razvitiya detey Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga [Characteristics of physical development in children of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug]. *Ekologiya cheloveka*. 2017; 4: 20–25 (in Russian).

Received 25 April 2020; accepted 08 August 2020.

Information about the authors

Govorukhina Alena Anatol'evna, Doctor of Sciences (Biology), Head of the Chair of Biomedical Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University. 628417, Russia, Tyumen region, Surgut, 50 let VLKSM Street, 10/2; e-mail: govvalena@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7466-2918>.

Kon'kova Kristina Sergeevna, Postgraduate Student, Chair of Biomedical Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University. 628417, Russia, Tyumen region, Surgut, 50 let VLKSM Street, 10/2; e-mail: Kris92.008@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7131-7780>.

For citation

Govorukhina A.A., Kon'kova K.S. Kompleksnaya otsenka fizicheskogo razvitiya detey raznoy etnicheskoy prinadlezhnosti, prozhivayushchikh v usloviyakh Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga [Comprehensive assessment of physical fitness in children – representatives of different ethnic groups living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2020; 3: 121–134. DOI: [10.34014/2227-1848-2020-3-121-134](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2020-3-121-134) (in Russian).

УДК 612:377.3

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-135-141

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ОБУЧАЮЩИХСЯ ПРОФЕССИИ СТАНОЧНИКА ДЕРЕВООБРАБАТЫВАЮЩИХ СТАНКОВ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

О.В. Киек, В.М. Покровский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, Россия

Воздействие специфических факторов на учащихся при прохождении производственной практики приводит к напряжению регуляторно-адаптивных механизмов, что можно оценить по вариабельности ритма сердца (ВРС) – одному из интегральных показателей, отражающих механизмы сердечной регуляции на всех уровнях.

Цель исследования. Оценить адаптивные возможности учащихся при прохождении производственной практики по показателям ВРС.

Материалы и методы. У 33 учащихся, разделенных согласно теории Я. Стреляу и в соответствии с психологическими типами личности по Айзенку на группы менее адаптированных и более адаптированных, изучили вариабельность ритма сердца в начале и конце производственной практики. Для обработки результатов исследования применяли программу Statistika 6,0 for Windows.

Результаты. Установлены различия ВРС в двух исследуемых группах. До практики индекс напряжения регуляторных систем (ИН) в группе менее адаптированных составил 479,64, в группе более адаптированных учащихся – 106,86. Общая мощность спектра ТР (ms^2), свидетельствующая об адаптивных возможностях, у более адаптированных учащихся была выше на 80,9 %. После производственной практики изменения тонуса вегетативной нервной системы отмечены в обеих исследуемых группах. Однако в группе менее адаптированных учащихся показатели, свидетельствующие о симпатикотонии и уменьшении вариабельности ритма сердца, изменились в большей степени. Так, ИН в группе более адаптированных учащихся увеличился на 46,7 %, а в группе менее адаптированных – на 209,9 %. Отмечено уменьшение общей мощности спектра: у более адаптированных на 51,3 %, у менее адаптированных на 54,3 %.

Выводы. На основании анализа ВРС показано более выраженное неблагоприятное влияние производственной практики на менее адаптированных учащихся.

Ключевые слова: учащиеся, производственная практика, вариабельность ритма сердца.

Введение. Изучение адаптационных механизмов организма учащихся при освоении профессии в условиях производственной практики является важной проблемой [1]. Адаптационные процессы напрямую связаны с интенсивностью и спецификой воздействия факторов производственной среды, поэтому необходимо изучать эти механизмы в зависимости от профессии, которой обучаются студенты.

В деревообрабатывающем производстве основными неблагоприятными факторами являются шум, вибрация, запыленность воздуха рабочей зоны, химические агенты, тяжесть и напряженность трудового процесса, обусловленные рабочей позой [2–6].

Воздействие специфических для профессии станочника деревообрабатывающих стан-

ков факторов на учащихся при прохождении производственной практики приводит к напряжению регуляторно-адаптивных механизмов, что можно оценить по вариабельности ритма сердца (ВРС) как одному из интегральных показателей, отражающих механизмы сердечной регуляции на всех уровнях [7–17].

Цель исследования. Оценить адаптивные возможности учащихся при прохождении производственной практики по показателям ВРС.

Материалы и методы. Исследование проведено на 33 здоровых юношах 18–19 лет, обучающихся в учреждении среднего профессионального образования (УСПО) профессии станочника деревообрабатывающих станков. Исследования проводили в начале и конце

производственной практики с информированного согласия исследуемых. Процедура проведена в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации и с Положением о независимом этическом комитете при ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

У испытуемых на компьютерном электрокардиографе «ВНС-Микро» («Нейрософт») с использованием программы «Поликорд» проводили исследования ВРС. Полученные результаты обрабатывали в соответствии с методическими рекомендациями [18].

Психологические типы личности определяли по методике Айзенка [19]. Согласно теории Я. Стреляу [20], учащиеся поделены на 2 группы: более адаптированных и менее адаптированных. Для статистической обработки результатов применяли программу Statistika 6,0 for Windows. Нормальное распределение позволило использовать параметрические методы статистической обработки. За достоверные различия при сравнении средних величин в парных сравнениях брали *t*-критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Производственная практика проводилась на базе учебно-производственных мастерских УСПО. Продолжительность практики у учащихся 3-го курса (специальность «Станочник деревообрабатывающих станков») при шестидневной учебной неделе составляет 18 ч в неделю: по 6 ч в день (180 ч в учебном году).

В связи с тем что адаптация к внешним воздействиям определена психологическими особенностями личности, учащиеся были поделены на 2 группы: более и менее адаптированных [19, 20].

По результатам исследования ВРС (табл. 1) в двух группах до практики отмечены различия. На меньшую вариабельность в группе менее адаптированных указывают результаты статистического и временного анализа: дисперсия (*D*) – среднее из отклонений индивидуальных значений признака и среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R (*rMSSD*), отражающее способность синусного узла к

концентрации сердечного ритма, у менее адаптированных ниже на 20 и 25,8 % соответственно. Кроме того, у менее адаптированных в большей степени выражена симпатикотония. Об этом свидетельствуют следующие более низкие показатели у менее адаптированных: среднее квадратическое отклонение (σ) ниже на 50,5 %, коэффициент вариации (*V*%) – на 56,8 %, мода (*Mo*) – на 26,3 %. Амплитуда моды (*AMo*) у менее адаптированных составила 71,36 (табл. 1). На выраженную симпатикотонию в группе менее адаптированных указывает и индекс напряжения регуляторных систем (*ИН*), который составил 479,64 в группе менее адаптированных и 106,86 в группе более адаптированных учащихся. Общая мощность спектра ТР (мс^2), свидетельствующая об адаптивных возможностях, у более адаптированных учащихся выше на 80,9 % (табл. 1).

Как показывают результаты исследования, после производственной практики в обеих исследуемых группах выявлены изменения тонуса вегетативной нервной системы (табл. 1). Об уменьшении ВРС свидетельствуют статистический и временной анализ: *D* в группах более и менее адаптированных учащихся уменьшилась на 51,2 и 52,8 %, *rMSSD* – на 36,7 и 38,1 %, ТР – на 51,3 и 54,3 % соответственно.

После производственной практики увеличение симпатического влияния наблюдалось в двух группах в различной степени. Так, уменьшение σ у наиболее адаптированных учащихся происходило на 31,7 %, в то время как у менее адаптированных – на 39,8 %, уменьшение *V*% – на 25,9 и 33,3 % соответственно. *ИН* увеличился после производственной практики также в различной степени: на 46,7 % в группе более адаптированных и на 209,9 % в группе менее адаптированных. Увеличение действия гуморально-метаболических механизмов регуляции в большей степени происходило у более адаптированных: относительное значение мощности волн очень низкой частоты (*VLF*%) изменилось на 12,6 % в группе более адаптированных и достоверно не изменилось в группе менее адаптированных учащихся.

Таблица 1
Table 1

**Параметры variability ритма сердца у обучающихся профессии
станочника деревообрабатывающих станков в зависимости от адаптированности
до и после производственной практики**

**Parameters of heart rate variability in students being trained as woodworking machinists
before and after the workshop practice (according to students' adaptability)**

Данные Date		Более адаптированные More adapted students		Менее адаптированные Less adapted students	
		Перед практикой, n=22 Before practice, n=22	После практики, n=22, After practice, n=22	Перед практикой, n=11 Before practice, n=11	После практики, n=11 After practice, n=11
1		2	3	4	5
Статистический анализ Statistical analysis					
D	M±m δ	0,004164±0,000094 0,0004408	0,002032±0,000036 0,000168 p ₁ <0,001	0,000791±0,000014 0,0000464	0,000373±0,000010 0,0000331 p ₂ <0,001
σ	M±m δ	0,06082±0,00076 0,000356	0,04150±0,00039 0,0018 p ₁ <0,001	0,02464±0,0003 0,00099	0,01482±0,00027 0,000895 p ₂ <0,001
V%	M±m δ	6,32±0,09 0,422	4,68±0,04 0,1876 p ₁ <0,001	2,73±0,04 0,1326	1,82±0,07 0,232 p ₂ <0,001
Временной анализ Temporal analysis					
rMSSD, мс rMSSD, msec	M±m δ	61,05±1,40 6,56	38,91±0,92 4,315 p ₁ <0,001	15,73±0,35 1,1608	9,73±0,23 0,76 p ₂ <0,001
PNN50, %	M±m δ	4,05±0,25 1,1726	1,550±0,120 0,5628 p ₁ <0,001	0,118±0,005 0,01658	0,055±0,005 0,01658 p ₂ <0,001
Вариационная пульсометрия Variational pulsometry					
Mo	M±m δ	3,95±0,25 1,1726	5,41±0,23 1,0787 p ₁ <0,001	2,91±0,38 1,26	2,73±0,39 1,293 p ₂ <0,001
AMo, %	M±m δ	54,55±0,23 1,0787	64,68±0,62 2,908 p ₁ <0,001	71,36±0,90 2,984	87,45±0,61 2,023 p ₂ <0,001
ИИ Tension index	M±m δ	106,86±6,87 32,223	156,77±3,66 17,166	479,64±18,55 61,523	1486,45±44,17 146,49
Спектральный анализ Spectroscopic analysis					
TP, мс ² TP, msec ²	M±m δ	3503,18±82,02 384,708	1706,77±27,19 127,532 p ₁ <0,001	704,36±12,18 40,396	319,64±8,10 26,86 p ₂ <0,001

Данные Date		Более адаптированные More adapted students		Менее адаптированные Less adapted students	
		Перед практикой, n=22 Before practice, n=22	После практики, n=22, After practice, n=22	Перед практикой, n=11 Before practice, n=11	После практики, n=11 After practice, n=11
1		2	3	4	5
HF%	M±m δ	39,632±0,864 4,052	35,609±1,056 4,953 p ₁ <0,001	17,227±0,90 2,984	20,918±0,805 2,653 p ₂ <0,001
LF%	M±m δ	24,959±0,348 1,632	24,41± 0,47 2,204 p ₁ >0,05	16,282±0,316 1,048	13,591±0,429 1,422 p ₂ <0,001
VLF%	M±m δ	35,427±0,792 3,714	39,877±1,003 4,704 p ₁ <0,001	63,764±1,364 4,523	65,509±1,583 5,25 p ₂ >0,05

Примечания:

1. p₁ – показатель достоверности различий между данными столбцов 2 и 3; p₂ – показатель достоверности различий между данными столбцов 4 и 5.

2. PNN50 – количество последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс, выраженное в процентах к общему числу кардиоинтервалов; HF% – относительное значение мощности волн очень высокой частоты, LF% – относительное значение мощности волн низкой частоты.

Notes:

1. P₁ is a confidence indicator between the data in columns 2 and 3; p₂ is the confidence indicator between the data in columns 4 and 5.

2. PNN50 is the number of consecutive R-R intervals, the difference between which exceeds 50 msec; it is expressed as a percentage of the total number of cardio intervals; HF% is a relative high frequency wave power, LF% is a relative low-frequency wave power.

Заключение. Анализ результатов исследования показал отличия ВРС учащихся в зависимости от их адаптированности, определенной психологическими свойствами личности, как в начале производственной практики, так и в конце. В группе менее адаптированных учащихся показатели, свидетельствующие

о симпатикотонии и уменьшении вариабельности ритма сердца, изменились в большей степени. Таким образом, на основании анализа ВРС показано более выраженное неблагоприятное влияние производственной практики на менее адаптированных учащихся.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Артеменков А.А. Физиологическая характеристика адаптации студентов к учебно-трудовой деятельности. Вестник Тверского государственного университета. Сер. Биология и экология. 2015; 3: 15–26.
2. Зезюля О.Г. Гигиеническая оценка условий труда на предприятиях деревообработки. Здоровье и окружающая среда. 2010; 16: 167–171.
3. Петрова Н.Н., Паньшина В.С., Фигуровский А.П., Топанов И.О. Гигиеническая характеристика условий труда работников предприятия деревообрабатывающей промышленности. Гигиена и санитария. 2017; 96 (4): 344–346.
4. Паньшина В.С., Петрова Н.Н. Акустическая рефлексометрия у лиц с ранними проявлениями профессиональной тугоухости, занятых в деревообрабатывающей промышленности. Российская ото-риноларингология. 2014; 2 (69): 59–62.

5. Трушкова Е.А., Литовченко Т.А., Подолько К.Ю. Комплексная оценка условий труда и здоровья работающих в деревообрабатывающей промышленности. Сборники конференций НИЦ Социосфера. 2016; 56: 493–497.
6. Киек О.В. Влияние производственной практики на адаптивные возможности обучающихся по профессии токарь. Кубанский научный медицинский вестник. 2019; 1: 108–113.
7. Аль-Шамари Мохамед Ясим Исмаел. Особенности регуляции сердечного ритма у первокурсников разных этнических групп с учетом структуры мощности суммарного спектра. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 3: 114–124.
8. Kaufman C.L. Relationships between heart rate variability, vascular function and adiposity in children. Clin. Auton. Res. 2007; 17 (3): 165–171.
9. Kazuma N. Heart rate variability in normotensive healthy children with aging. Clin. Exp. Hypertens. 2002; 24 (1–2): 83–89.
10. Mc Craty R. Heart Rate Variability. New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health Risk. Glob Adv Health Med. 2015; 4 (1): 46–61. DOI: 10.7453/gahmj.2014.073.
11. Никулина А.В., Козлов В.А., Шуканов А.А. Изменчивость вариабельности сердечного ритма как отражение реализации физиологических механизмов адаптации организма. Человек. Спорт. Медицина. 2017; 1 (4): 14–20. DOI: 10.14529/hsm170402.
12. Панкова Н.Б. Функциональные пробы для оценки состояния здоровых людей по вариабельности сердечного ритма. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013; 99 (6): 682–696.
13. Parhnytskyi A.V. Essence, content and structure of professional competence future turners. Науковий огляд. 2015; 8 (18): 158–169.
14. Степаненко К.А. Особенности вариабельности сердечного ритма у подростков с головной болью напряжения. Вестник проблем биологии и медицины. 2015; 1, 4 (124): 184–152.
15. Tang L. Muscle synergy analysis in children with cerebral palsy. Journal of Neural Engineering. 2015; 12 (4): 046017.
16. Shearer A., Hunt M., Chowdhury M., Nicol L. Effects of a Brief Mindfulness Meditation Intervention on Student Stress and Heart Rate Variability. International Journal of Stress Management. Advance Online Publication. 2015; October 12. DOI: 10.1037/a0039814.
17. Shokr S. Effect of Exam Stress on Heart Rate Variability Parameters in Healthy Students. Egypt. Acad. J. Biol. Sci. 2015; 7: 75–81.
18. Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма. Иваново: Нейрософт; 2017. 513.
19. Айзенк Г. Как измерить личность. М.: Когито-центр; 2000. 283.
20. Стреляя Я. Роль темперамента в психическом развитии. М.: Прогресс; 1982. 231.

Поступила в редакцию 29.10.2019; принята 01.03.2020.

Авторский коллектив

Киек Ольга Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профильных гигиенических дисциплин и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 395000, Россия, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4; e-mail: olga.kiek@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0900-6313>.

Покровский Владимир Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 395000, Россия, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4; e-mail: pokrovskyvm@ksma.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3971-7848>.

Образец цитирования

Киек О.В., Покровский В.М. Вариабельность ритма сердца у обучающихся профессии станочника деревообрабатывающих станков при прохождении производственной практики. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 2: 135–141. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-135-141.

HEART RATE VARIABILITY IN WOODWORKING MACHINIST TRAINEES DURING WORKSHOP PRACTICE

O.V. Kiyok, V.M. Pokrovskiy

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The impact of specific factors on students during workshop practice results in tension of regulatory and adaptive mechanisms. This fact can be estimated according to the heart rate variability (HRV). It is of the integral indicators reflecting all mechanisms of cardiac regulation.

The aim of the study is to assess students' adaptive capacity during workshop training based on HRV.

Materials and Methods. The authors divided 30 students into two groups: a group of less adapted and a group of more adapted students. J. Strelau's theory on temperament and H. Eysenck's personality types were used for the purpose. The authors studied heart rate variability at the beginning and at the end of workshop practice. Statistika 6.0 for Windows was used to process the results.

Results. The authors distinguished differences in HRV in two study groups. Before practice, the regulatory system tension index was 479.64 in the group of less adapted students. It was 106.86 in the group of more adapted students. The total power (ms²) indicating adaptive capacity was by 80.9 % higher in more adapted students. After workshop practice, changes in the tonus of the autonomic nervous system were observed in both study groups. However, in the group of less adapted students, indicators confirming sympathicotonia and a decrease in heart rate variability changed to a greater degree. Thus, tension index in the group of more adapted students increased by 46.7 %, and in the group of less adapted students – by 209.9 %. The authors also observed a decrease in the total power: in more adapted students by 51.3 %, and in the less adapted students by 54.3 %.

Results. Analysis of HRV showed a more evident adverse influence of workshop practice on less adapted students.

Keywords: students, workshop practice, heart rate variability.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Artemenkov A.A. Fiziologicheskaya kharakteristika adaptatsii studentov k uchebno-trudovoy deyatel'nosti [Physiological characteristics of students' adaptation to training activity]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Biologiya i ekologiya*. 2015; 3: 15–26 (in Russian).
2. Zezyulya O.G. Gigienicheskaya otsenka usloviy truda na predpriyatiyakh derevoobrabotki [Hygienic assessment of working conditions at wood processing enterprises]. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2010; 16: 167–171 (in Russian).
3. Petrova N.N., Pan'shina V.S., Figurovskiy A.P., Topanov I.O. Gigienicheskaya kharakteristika usloviy truda rabotnikov predpriyatiya derevoobrabatyvayushchey promyshlennosti [Hygienic characteristics of working conditions of woodworking industry employees]. *Gigiena i sanitariya*. 2017; 96 (4): 344–346 (in Russian).
4. Pan'shina V.S., Petrova N.N. Akusticheskaya refleksometriya u lits s rannimi proyavleniyami professional'noy tugoukhosti, zanyatykh v derevoobrabatyvayushchey promyshlennosti [Acoustic reflexometry in persons with early manifestations of occupational hearing loss employed in the woodworking industry]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2014; 2 (69): 59–62 (in Russian).
5. Trushkova E.A., Litovchenko T.A., Podol'ko K.Yu. Kompleksnaya otsenka usloviy truda i zdorov'ya rabotayushchikh v derevoobrabatyvayushchey promyshlennosti [Comprehensive assessment of working conditions and health of woodworking industry employees]. *Sborniki konferentsiy NITs Sotsiosfera*. 2016; 56: 493–497 (in Russian).
6. Kiyok O.V. Vliyaniye proizvodstvennoy praktiki na adaptivnye vozmozhnosti obuchayushchikhsya po professii tokar' [Effect of internship on the adaptive possibilities of turner trainees]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2019; 1: 108–113 (in Russian).
7. Al'-Shamari Mokhamed Yasim Ismael. Osobennosti regulyatsii serdechnogo ritma u pervokursnikov raznykh etnicheskikh grupp s uchetom struktury moshchnosti summarnogo spectra [Heart rhythm regulation in 1st year students of different ethnic groups providing for the power structure of the total spectrum]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2019; 3: 114–124 (in Russian).

8. Kaufman C.L. Relationships between heart rate variability, vascular function and adiposity in children. *Clin. Auton. Res.* 2007; 17 (3): 165–171.
9. Kazuma N. Heart rate variability in normotensive healthy children with aging. *Clin. Exp. Hypertens.* 2002; 24 (1–2): 83–89.
10. Mc Craty R. Heart Rate Variability. New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health Risk. *Glob Adv Health Med.* 2015; 4 (1): 46–61. DOI: 10.7453/gahmj.2014.073.
11. Nikulina A.V., Kozlov V.A., Shukanov A.A. Izmenchivost' variabel'nosti serdechnogo ritma kak otrazhenie realizatsii fiziologicheskikh mekhanizmov adaptatsii organizma [Heart rate variability as a reflection of physiological adaptation body mechanisms]. *Chelovek. Sport. Meditsina.* 2017; 1 (4): 14–20. DOI: 10.14529/hsm170402 (in Russian).
12. Pankova N.B. Funktsional'nye proby dlya otsenki sostoyaniya zdorovykh lyudey po variabel'nosti serdechnogo ritma [Functional tests to assess the healthy people status by heart rate variability]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2013; 99 (6): 682–696 (in Russian).
13. Parhnytskyi A.V. Essence, content and structure of professional competence future turners. *Naukoviy oglyad.* 2015; 8 (18): 158–169.
14. Stepanenko K.A. Osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma u podrostkov s golovnoy bol'yu napryazheniya [Characteristics of heart rate variability in adolescents with tension headache]. *Vestnik problem biologii i meditsiny.* 2015; 1, 4 (124): 184–152 (in Russian).
15. Tang L. Muscle synergy analysis in children with cerebral palsy. *Journal of Neural Engineering.* 2015; 12 (4): 046017.
16. Shearer A., Hunt M., Chowdhury M., Nicol L. Effects of a Brief Mindfulness Meditation Intervention on Student Stress and Heart Rate Variability. *International Journal of Stress Management. Advance Online Publication.* 2015; October 12. DOI: 10.1037/a0039814.
17. Shokr S. Effect of Exam Stress on Heart Rate Variability Parameters in Healthy Students. *Egypt. Acad. J. Biol. Sci.* 2015; 7: 75–81.
18. Mikhaylov V.M. *Variabel'nost' serdechnogo ritma* [Heart rate variability]. Ivanovo: Neyrosoft; 2017. 513 (in Russian).
19. Eysenck H. *Kak izmerit' lichnost'* [Know Your Own Personality]. Moscow: Kogito-tsentri; 2000. 283 (in Russian).
20. Strekau J. *Rol' temperamenta v psikhicheskom razviti*i [Role of temperament in the mental development]. Moscow: Progress; 1982. 231 (in Russian).

Received 29 October 2019; accepted 1 March 2020.

Information about the authors

Kiyok Ol'ga Vasil'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Specialized Hygienic Disciplines and Epidemiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 395000, Russia, Krasnodar, M. Sedin St., 4; e-mail: olga.kiek@mail. ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0900-6313>.

Pokrovskiy Vladimir Mikhaylovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Normal Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 395000, Russia, Krasnodar, M. Sedin St., 4; e-mail: pokrovskyvm@ksma.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3971-7848>.

For citation

Kiyok O.V., Pokrovskiy V.M. Variabel'nost' ritma serdtsa u obuchayushchikhsya professii stanochnika derevoobrabatyvayushchikh stankov pri prokhozhenii proizvodstvennoy praktiki [Heart rate variability in woodworking machinist trainees during workshop practice]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2020. 2: 135–141. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-135-141 (in Russian).

УДК 612+59

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-142-149

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК КРЫС ПРИ ПОТРЕБЛЕНИИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ С ПОВЫШЕННОЙ ЖЕСТКОСТЬЮ

С.А. Недовесова, В.И. Лошенко, А.В. Сахаров, Р.И. Айзман

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»,
г. Новосибирск, Россия

Длительное потребление питьевой воды с повышенным содержанием витальных микроэлементов Ca^{2+} и Mg^{2+} вызывает изменение осмо- и ионорегулирующей функций почек. Однако механизм этих изменений не совсем понятен.

Цель исследования – оценить влияние воды с повышенным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} на морфологию почек крыс.

Материалы и методы. Хронические эксперименты выполнены на 5 группах крыс линии Wistar массой 200–250 г ($n=110$) – контрольной и 4 экспериментальных, которые в течение 6 мес. получали питьевую воду с различным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} . В контрольной группе питьевая вода соответствовала санитарно-гигиеническим нормам и содержала 20 мг/дм³ Ca^{2+} и 7 мг/дм³ Mg^{2+} ; в 1-й экспериментальной группе концентрация Ca^{2+} составляла 60 мг/дм³, а в 3-й – магния 35 мг/дм³, что соответствовало оптимальной гигиенической норме; концентрация Ca^{2+} и Mg^{2+} во 2-й и 4-й группах были равны 120 мг/дм³ и 70 мг/дм³ соответственно, что отражало верхнюю границу допустимой гигиенической нормы. Концентрации Ca^{2+} в 3-й и 4-й группах и Mg^{2+} в 1-й и 2-й группах соответствовали санитарно-гигиеническим нормам. На 182-е сут наблюдения животных всех групп выводили из эксперимента и забирали почки для проведения морфологического анализа. Образцы данного органа фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (C_3H_7OH) в течение 4–7 сут. Изучение общей морфологической картины осуществляли на обзорных препаратах, окрашенных гематоксилином Бемера и эозином.

Результаты. Наибольшие изменения в структуре почечного клубочка наблюдались у крыс 2-й и 4-й экспериментальных групп. Обнаружено достоверное увеличение площади почечных телец и уменьшение площади мочевого пространства по сравнению с контрольными образцами. Наличие признаков сладж-феномена эритроцитов в капиллярах клубочка может объясняться потерей отрицательного заряда протеогликанами гликокаликса эритроцитов под влиянием катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} . В образцах почек крыс 1-й и 3-й групп описанные морфологические признаки были минимальными и достоверно не отличались от контроля.

Выводы. В условиях потребления питьевой воды с избыточным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} происходит изменение структуры почечного тельца, что может привести к нарушениям осмо- и ионорегулирующей функций почек.

Ключевые слова: почка, морфология, магний, кальций, жесткость, питьевая вода, крыса.

Введение. Здоровье человека в значительной степени зависит от качества потребляемой питьевой воды, в частности от содержания в ней необходимых минеральных веществ, которые участвуют практически во всех биологических процессах [1–3]. Баланс биоэлементов обусловлен их важной ролью в процессах жизнедеятельности [4, 5]. Избыточное поступление в организм эссенциальных элементов может вызывать токсические эффекты и провоцировать серьезные заболевания [6, 7]. В публикациях [8] показано неблагоприятное влияние на организм избыточного

потребления ионов Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Указанные катионы создают повышенную жесткость воды, которая имеет место во многих источниках водоснабжения на территории Российской Федерации [6].

Болезни почек занимают одно из ведущих мест среди заболеваний внутренних органов, вызываемых несоответствием качества питьевой воды нормам СанПиН [9]. В наших предыдущих исследованиях было показано, что длительное потребление питьевой воды с избыточным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} приводит к изменениям осмо- и ионорегулирующей функ-

ций почек как у детей [10], так и в хроническом эксперименте на крысах [11]. Однако механизм этих изменений недостаточно понятен.

Цель исследования. Изучить морфологические особенности почек крыс в условиях длительного потребления питьевой воды с повышенными концентрациями Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Материалы и методы. Экспериментальная часть работы выполнена на крысах, выращенных в ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, содержащихся на стандартном рационе со свободным доступом к питьевой воде.

Эксперименты проведены на белых половозрелых самцах крыс линии Wistar ($n=110$) с начальной массой тела 200–250 г. За неделю до начала эксперимента крыс акклиматизировали к стандартным условиям лабораторного вивария: температура 20–22 °С, световой режим 12:12 ч (включение света в 8:00, выключение – в 20:00). На протяжении всего срока адаптации, а также в период проведения экспериментов (6 мес.) животных содержали группами по 5 особей в общих клетках [12].

Все животные были разделены на 5 групп. Крысы контрольной группы содержались в стандартных условиях со свободным доступом к сухому корму и воде с концентрацией Ca^{2+} 20 мг/дм³ и Mg^{2+} 7 мг/дм³ ($n=22$); крысы 1-й экспериментальной группы (ЭГ) – Ca^{2+} – 60 мг/дм³, Mg^{2+} – 7 мг/дм³ ($n=20$); крысы 2-й ЭГ – Ca^{2+} – 120 мг/дм³, Mg^{2+} – 7 мг/дм³ ($n=24$); крысы 3-й ЭГ – Mg^{2+} – 35 мг/дм³, Ca^{2+} – 20 мг/дм³ ($n=20$); крысы 4-й ЭГ – Mg^{2+} – 70 мг/дм³, Ca^{2+} – 20 мг/дм³ ($n=24$).

Таким образом, в условиях хронического эксперимента концентрации кальция в воде крыс 1-й ЭГ и магния в воде крыс 3-й ЭГ соответствовали оптимальной гигиенической норме. Уровень указанных катионов в воде крыс 2-й и 4-й ЭГ был равен верхней границе допустимой гигиенической нормы (СанПиН 2.1.4.1116-02. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества (с изменениями от 28.06.2010)).

Для морфологического изучения почек у крыс всех групп в конце эксперимента извлекали данный орган и фиксировали в 10 % рас-

творе нейтрального формалина ($\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$) в течение 4–7 сут. Исследуемые образцы заливали в гистомикс, вырезали блоки и укрепляли их на пластиковых держателях. Серийные срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на ротационном полуавтоматическом микротоме SLEE CUT 5062 (Германия), монтировали на предметные стекла смесью белка и глицерина в пропорции 1:1. Изучение общей морфологической картины осуществляли на обзорных препаратах, окрашенных гематоксилином Бемера и эозином [13, 14]. Гистологические препараты почек контрольной и всех опытных групп изучали в проходящем свете с помощью микроскопа Axio Imager.M2 с программным обеспечением для анализа изображений AxioVision Z2 M2 (CARL ZEISS, Германия). Съемку изображений осуществляли CCD-камерой AxioCam HR с программным обеспечением Zen Lite (CARL ZEISS, Германия). На всех снимках отображена масштабная линейка.

Результаты и обсуждение. Результаты морфометрического анализа почек крыс позволили выявить следующие особенности. В исследуемых образцах почек крыс 2-й ЭГ площадь почечных клубочков была увеличена по сравнению с контролем практически в 2 раза, а площадь сосудистого клубочка – в 2,5 раза, тогда как в 1-й ЭГ эти изменения были выражены в меньшей степени (табл. 1).

Несмотря на то что площадь мочевого пространства в образцах почек крыс 1-й ЭГ превышала данный показатель в контроле на 800 мкм², на светооптическом уровне это не согласуется с морфологической картиной увеличения его просвета (рис. 1 А). Поэтому становится совершенно очевидным факт, что при интерпретации структурно-функциональных изменений изучаемого объекта статистические данные морфометрического анализа и результаты светооптического наблюдения должны рассматриваться в единой связи. На обзорных препаратах почки крыс 1-й ЭГ заметно, что капилляры почечного клубочка и мезангия практически полностью заполняют собой пространство, ограниченное париетальным и висцеральным листками капсулы клубочка. Капилляры клубочка чрезмерно расширены и заполнены кровью. Обращает на себя внимание многоклеточность мезангиальных

клеток. Клетки эндотелия выглядят набухшими. Эритроциты имеют признаки сладж-феномена, что указывает на потерю или снижение заряда мембраны данных клеток (рис. 1 А). Как известно, надмембранный комплекс, или гликокаликс, представлен отрицательно заряженными молекулами гликозаминогликанов, ко-

торые препятствуют агрегации эритроцитов в норме. Набухание эндотелия, равно как и повышенная пролиферация мезангиальных клеток, является стереотипной неспецифической реакцией клеток на повреждение. Потеря заряда мембраны эритроцитов может быть обусловлена действием катионов Ca^{2+} .

Таблица 1

Table 1

Морфометрические параметры структурных элементов почечного тельца

Morphometric parameters of the renal corpuscle structure elements

Структура почечного тельца Renal corpuscle structure	Контрольная группа ($Ca^{2+} - 20$ мг/дм ³ ; $Mg^{2+} - 7$ мг/дм ³) Control group ($Ca^{2+}=20$ mg/dm ³ ; $Mg^{2+}=7$ mg/dm ³)	1-я ЭГ ($Ca^{2+} - 60$ мг/дм ³) Experimental Group 1 ($Ca^{2+}=60$ mg/dm ³)	2-я ЭГ ($Ca^{2+} - 120$ мг/дм ³) Experimental Group 2 ($Ca^{2+}=120$ mg/dm ³)	3-я ЭГ ($Mg^{2+} - 35$ мг/дм ³) Experimental Group 3 ($Mg^{2+}=35$ mg/dm ³)	4-я ЭГ ($Mg^{2+} - 70$ мг/дм ³) Experimental Group 4 ($Mg^{2+}=70$ mg/dm ³)
Площадь почечного тельца, мкм ² Renal corpuscle area, mkm ²	6536,5±544,5	13953,8±887,9*	17253,7±1038,6*	7654,5±642,2	15396,2±1107,3*
Площадь сосудистого клубочка, мкм ² Vascular glomerulus area, mkm ²	4688,7±316,3	11303,2±691,4*	12194,3±732,2*	5282,7±373,5	10896,6±826,5*
Площадь мочевого пространства, мкм ² Urinary space area, mkm ²	1847,8±228,2	2650,6±196,5*	5059,4±306,5*	1771,8±268,8	4499,6±180,9*

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе.

Notes. * – the differences are significant in contrast to control group ($p < 0.05$).

При анализе гистологических срезов почек крыс 2-й ЭГ обнаружено достоверное увеличение параметров всех структурных компонентов почечного тельца более чем в 2,5 раза по сравнению с контролем. В совокупности с депозитами белка в мочевом пространстве почечных клубочков и пролиферацией клеток париетального листка капсулы Шумлянско–Боумана эти изменения являются признаками

глубоких нарушений базальной гломерулярной мембраны в образцах почек (рис. 1 В). Клинически данный вариант соответствует нарушению фильтрационного процесса в нефроне.

В группе крыс, потреблявших питьевую воду с содержанием Mg^{2+} 35 мг/дм³ (3-я ЭГ), все исследуемые параметры почечных телец достоверно не отличались от контроля. На обзорных препаратах, окрашенных гематокси-

лином и эозином, состояние капилляров почечного клубочка, мезангиума, а также клеток висцерального и париетального листков капсулы Шумлянско–Боумена не имели выраженных морфологических различий от контрольных образцов (рис. 1 Б).

У крыс 4-й ЭГ обнаружено увеличение исследуемых параметров почечного клубочка по сравнению с контролем более чем в 2 раза

(табл. 1). В совокупности с чрезмерным расширением капилляров клубочка и признаками сладж-феномена эритроцитов эти признаки указывают на изменение ионного заряда данных клеток крови, что может привести к нарушению осмо- и ионорегулирующей функций почек. Данные структурно-функциональные характеристики отчетливо демонстрируются на рис. 1 Г.

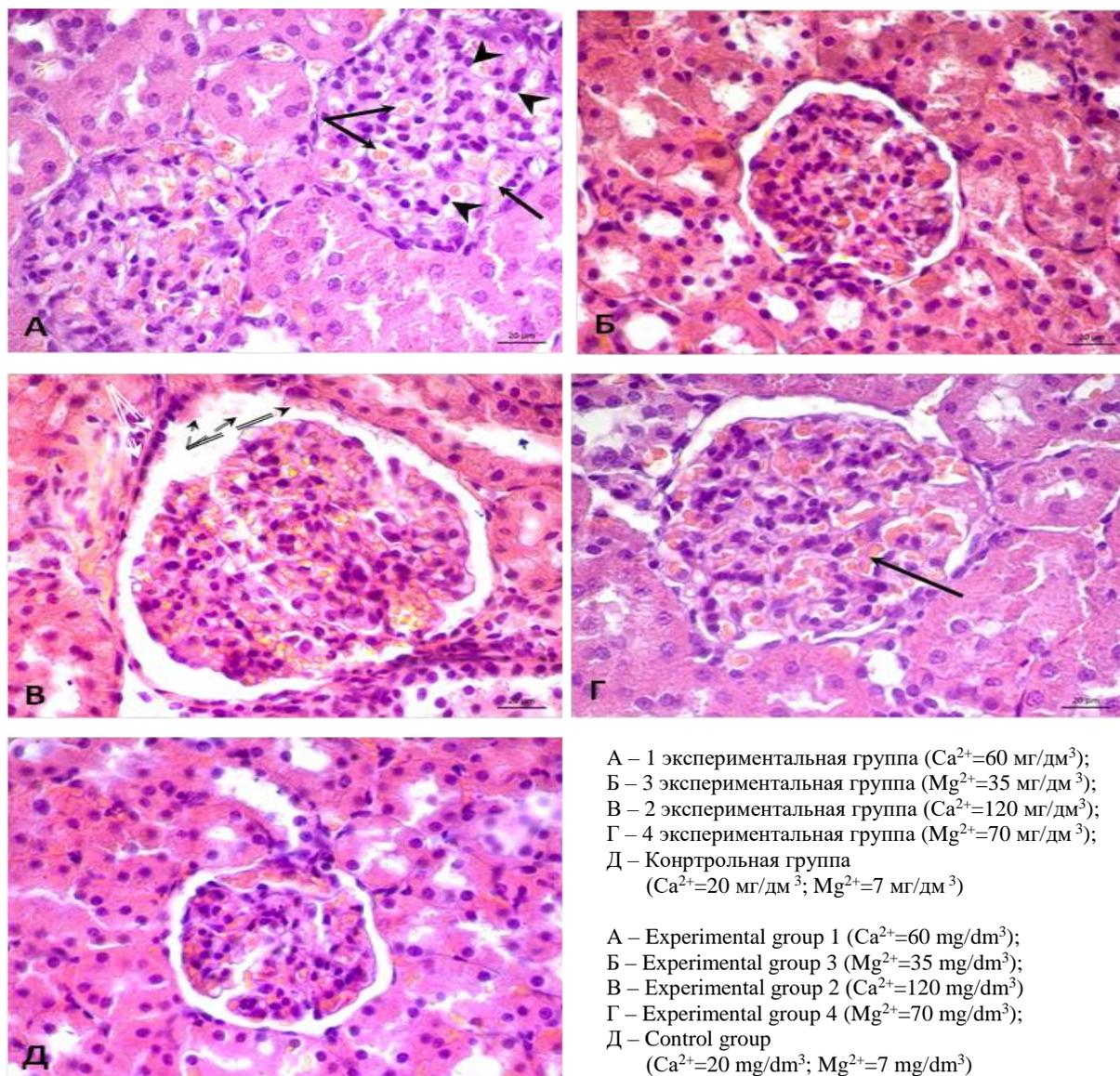


Рис. 1. Структурная организация капиллярного клубочка почки крыс.

Примечание. Темной стрелкой обозначен сладж-феномен эритроцитов; головка стрелки – набухшие эндотелиальные клетки; темная пунктирная стрелка – белок в мочевом пространстве; светлая пунктирная стрелка – клетки париетального листка капсулы Шумлянско–Боумена

Fig. 1. Structural organization of the kidney capillary glomerulus in rats.

Note. The dark arrow indicates red cell adherence; the head of the arrow indicates swollen endothelial cells; the dark dotted arrow shows protein in the urinary space; the light dotted arrow shows parietal layer cells of Bowman's capsule

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что потребление питьевой воды с повышенными концентрациями Ca^{2+} и Mg^{2+} вызывает морфологические изменения в клубочках нефронов. Они проявляются в набухании мезангиальных клеток, расширении капиллярного клубочка и появлении признаков сладж-феномена эритроцитов, что

может быть связано с прямым действием катионов на структурные компоненты рецепторно-барьерно-транспортной системы клеток почечного тельца и компоненты межклеточного вещества мезангиального матрикса. Можно полагать, что обнаруженные морфологические изменения оказывают влияние на осмо- и ионорегулирующую функции почек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Ахполова В.О., Брин В.Б.* Обмен кальция и его гормональная регуляция. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017; 2: 38–46.
2. *Halperin M.L., Cheema Dhadli S., Kamel K.S.* Physiology of acid-base balance: links with kidney stone prevention. *Semin Nephrol.* 2006; 26 (6): 441–446.
3. *Скальный А.В., Рудаков И.А.* Биоэлементы в медицине. Москва: Оникс. 21 век. Мир; 2004. 272.
4. *Безруков Е.А., Саенко В.С., Кантимеров Ф.Х., Кантимеров Д.Ф., Аляев Ю.Г.* Влияние жесткости питьевой воды на возникновение мочекаменной болезни и химический состав камней у жителей городов Кумертау и Мелеуз Республики Башкортостан. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2015; 3 (57): 83–87.
5. *Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Закас Н.П.* Содержание микроэлементов в тканях печени и легкого крыс с аллоксановым диабетом. *Фундаментальные исследования.* 2012; 4 (1): 201–205.
6. *Иванов А.В., Тафеева Е.А., Давлетова Н.Х., Вавашкин К.В.* Современные представления о влиянии качества питьевой воды на состояние здоровья населения. *Вода: химия и экология.* 2012; 3: 48–53.
7. *Islam A.R.M.T., Shen S., Bodrud-Doza M., Rahman M.A., Das S.* Assessment of trace elements of groundwater and their spatial distribution in Rangpur district, Bangladesh. *Arab. J. Geosci.* 2017; 10 (4): 95. URL: <https://doi.org/10.1007/s12517-017-2886-3> (дата обращения: 30.05.2020).
8. *Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Май И.В., Андреева Е.Е.* Кластерная систематизация параметров санитарно-эпидемиологического благополучия населения регионов Российской Федерации и городов федерального значения. *Профилактическая медицина: актуальные аспекты анализа риска здоровья.* 2016; 1 (13): 4–14.
9. *Джиоев И.Г., Фидарова А.М.* Некоторые особенности функции и морфологии почек крыс в условиях различных моделей экспериментальной почечной недостаточности. *Вестник новых медицинских технологий.* 2008; 15 (1): 38–39.
10. *Недовесова С.А., Головин М.С., Иашивили М.В., Толстых Е.А., Турбинский В.В., Трофимович Е.М., Айзман Р.И.* Физическое развитие и функция почек подростков, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием витальных катионов. *Здоровье населения и среда обитания.* 2017; 10 (295): 31–34.
11. *Недовесова С.А., Трофимович Е.М., Турбинский В.В., Айзман Р.И.* Сравнительный анализ функции почек и гормональной активности у крыс при потреблении питьевой воды с повышенной концентрацией кальция и магния. *Современные проблемы науки и образования.* 2017; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27335> (дата обращения: 30.05.2020). DOI: 10.17513/spno.27335.
12. *Лоскутова З.Ф.* Виварий. Москва: Медицина; 1980. 94.
13. *Семченко В.В., Барашкова С.А., Артемьев В.Н.* Гистологическая техника: учебное пособие. Омск: Омская медицинская академия; 2006. 152.
14. *Хонин Г.А., Барашкова С.А., Семченко В.В.* Морфологические методы исследования в ветеринарной медицине: учебное пособие. Омск: Омская областная типография; 2004. 198.

Поступила в редакцию 26.06.2020; принята 18.07.2020.

Авторский коллектив

Недовесова Светлана Анатольевна – старший преподаватель кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет». 630126, Россия, г. Новосибирск, ул. Вилуйская, 28; e-mail: nedovesovasweta@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2402-1792>.

Лошенко Виталина Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и экологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет». 630126, Россия, г. Новосибирск, ул. Вилуйская, 28; e-mail: vitalina_loshenk@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7137-2424>.

Сахаров Андрей Валентинович – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и экологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет». 630126, Россия, г. Новосибирск, ул. Вилуйская, 28; e-mail: asakharov142@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5076-2113>.

Айзман Роман Иделевич – доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет». 630126, Россия, г. Новосибирск, ул. Вилуйская, 28; e-mail: aizman.roman@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7776-4768>.

Образец цитирования

Недовесова С.А., Лошенко В.И., Сахаров А.В., Айзман Р.И. Морфофункциональная характеристика почек крыс при потреблении питьевой воды с повышенной жесткостью. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 142–149. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-142-149.

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF KIDNEYS IN RATS DRINKING LIMEWATER

S.A. Nedovesova, V.I. Loshenko, A.V. Sakharov, R.I. Ayzman

Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

Long-term consumption of drinking water with an increased concentration of vital trace elements Ca^{2+} and Mg^{2+} causes changes in osmo- and ion-regulating kidney functions. However, the mechanism of such changes is not entirely clear.

The aim of the study was to evaluate the effect of water with an increased Ca^{2+} and Mg^{2+} concentration on kidney morphology in rats.

Materials and Methods. Long-term experiments were carried out on 5 control groups of Wistar rats weighing 200–250 gr ($n=110$) and 4 experimental groups, which had been drinking water with different Ca^{2+} and Mg^{2+} concentration for 6 months. In control groups, drinking water corresponded to sanitation and hygiene standards and contained 20 mg/dm³ of Ca^{2+} and 7 mg/dm³ of Mg^{2+} ; in experimental group 1, Ca^{2+} concentration was 60 mg/dm³, and in experimental group 3 Mg^{2+} concentration was 35 mg/dm³, which corresponded to the hygienic standard; Ca^{2+} and Mg^{2+} concentration in groups 2 and 4 were equal to 120 mg/dm³ and 70 mg/dm³, respectively, which corresponded to the upper limit of the hygienic standard. Ca^{2+} concentration in groups 3 and 4 and Mg^{2+} concentration in groups 1 and 2 corresponded to sanitation and hygiene standards. On the 182nd day of observation, animals of all groups were removed from the experiment and their kidneys were taken for morphological analysis. Kidney samples were fixed in a 10% solution of neutral formalin (C_3H_7OH) for 4–7 days. The general morphological picture was studied on hematoxylin and eosin-stained survey samples.

Results. The greatest changes in the renal glomerulus structure were observed in experimental groups 2 and 4. The authors observed a significant increase in the renal corpuscle area and a decrease in the urinary space area in comparison with the control. Red cell adherence in the glomerular capillaries could be explained by the loss of negative charge by proteoglycans of the red cells glycocalyx under the influence of Ca^{2+} and Mg^{2+} cations. In group 1 and group 2 kidney samples, the described morphological signs were minimal and did not differ significantly from the control.

Conclusion. Consumption of drinking water with a high concentration of Ca^{2+} and Mg^{2+} leads to structural changes in the renal corpuscle and can cause impairments in the osmo- and ion-regulating kidney functions.

Keywords: kidney, morphology, magnesium, calcium, hardness, drinking water, rat.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Akhpolova V.O., Brin V.B. Obmen kal'tsiya i ego gormonal'naya regulyatsiya [Calcium metabolism and its hormonal regulation]. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii*. 2017; 2: 38–46 (in Russian).
2. Halperin M.L., Cheema Dhadli S., Kamel K.S. Physiology of acid-base balance: links with kidney stone prevention. *Semin Nephrol*. 2006; 26 (6): 441–446.
3. Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. *Bioelementy v meditsine* [Bioelements in medicine]. Moscow: Oniks. 21 vek. Mir; 2004. 272 (in Russian).
4. Bezrukov E.A., Saenko V.S., Kantimerov F.Kh., Kantimerov D.F., Alyaev Yu.G. Vliyanie zhestkosti pit'evoy vody na vozniknovenie mochekamennoy bolezni i khimicheskiy sostav kamney u zhiteley gorodov Kumertau i Meleuz Respubliki Bashkortostan [Stiffening of drinking water hardness on incidence of urolithiasis of Kumertau and Meleuz citizens of the Republic of Bashkortostan]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2015; 3 (57): 83–87 (in Russian).
5. Selyatitskaya V.G., Pal'chikova N.A., Zaksas N.P. Soderzhanie mikroelementov v tkanyakh pecheni i legkogo krysa s alloksanovym diabetom [Trace elements in the liver and lung tissues of rats with alloxan diabetes]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 4 (1): 201–205 (in Russian).
6. Ivanov A.V., Tafееva E.A., Davletova N.Kh., Vavashkin K.V. Sovremennyye predstavleniya o vliyaniy kachestva pit'evoy vody na sostoyanie zdorov'ya naseleniya [Modern outlook on the impact of drinking water quality on population health]. *Voda: khimiya i ekologiya*. 2012; 3: 48–53 (in Russian).
7. Islam A.R.M.T., Shen S., Bodrud-Doza M., Rahman M.A., Das S. Assessment of trace elements of groundwater and their spatial distribution in Rangpur district, Bangladesh. *Arab. J. Geosci*. 2017; 10 (4): 95. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12517-017-2886-3> (accessed: 30.05.2020).
8. Onishchenko G.G., Zaytseva N.V., May I.V., Andreeva E.E. Klasternaya sistematizatsiya parametrov sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya regionov Rossiyskoy Federatsii i gorodov federal'nogo znacheniya [Cluster systematization of the parameters of sanitary and epidemiological welfare of the population in the regions of the Russian Federation and the federal cities]. *Profilakticheskaya meditsina: aktual'nye aspekty analiza riska zdorov'yu*. 2016; 1 (13): 4–14 (in Russian).
9. Dzhioev I.G., Fidarova A.M. Nekotorye osobennosti funktsii i morfologii pochek krysa v usloviyakh razlichnykh modeley eksperimental'noy pochechnoy nedostatochnosti [Function and morphology of rat kidneys under various models of experimental renal failure]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 15 (1): 38–39 (in Russian).
10. Nedovesova S.A., Golovin M.S., Iashvili M.V., Tolstykh E.A., Turbinskiy V.V., Trofimovich E.M., Ayzman R.I. Fizicheskoe razvitiye i funktsiya pochek podrostkov, potrebyayushchikh pit'evuyu vodu s povyshennym soderzhaniey vital'nykh kationov [Physical development and kidney function in adolescents consuming drinking water with an increased concentration of vital cations]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2017; 10 (295): 31–34 (in Russian).
11. Nedovesova S.A., Trofimovich E.M., Turbinskiy V.V., Ayzman R.I. Sravnitel'nyy analiz funktsii pochek i gormonal'noy aktivnosti u krysa pri potrebnii pit'evoy vody s povyshennoy kontsentratsiey kal'tsiya i magniya [Comparative analysis of renal function and hormonal activity in rats consuming drinking water with an increased calcium and magnesium concentration]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 6. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27335> (accessed: 30.05.2020). DOI: 10.17513/spno.27335 (in Russian).
12. Loskutova Z.F. *Vivariy* [Vivarium]. Moscow: Meditsina; 1980. 94 (in Russian).
13. Semchenko V.V., Barashkova S.A., Artem'ev V.N. *Gistologicheskaya tekhnika: uchebnoe posobie* [Histological technique: Manual]. Omsk: Omskaya meditsinskaya akademiya; 2006. 152 (in Russian).
14. Khonin G.A., Barashkova S.A., Semchenko V.V. *Morfologicheskie metody issledovaniya v veterinarnoy meditsine: uchebnoe posobie* [Morphological research methods in veterinary medicine: Textbook]. Omsk: Omskaya oblastnaya tipografiya; 2004. 198 (in Russian).

Received 26 June 2020; accepted 18 July 2020.

Information about the authors

Nedovesova Svetlana Anatol'evna, Senior Lecturer, Chair of Anatomy, Physiology, Health and Safety, Novosibirsk State Pedagogical University. 630126, Russia, Novosibirsk, Vilyuyskaya Street, 28; e-mail: nedovesovasweta@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2402-1792>.

Loshenko Vitalina Igorevna, Candidate Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Biology and Ecology, Novosibirsk State Pedagogical University. 630126, Russia, Novosibirsk, Vilyuyskaya Street, 28; e-mail: vitalina_loshenk@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7137-2424>.

Sakharov Andrey Valentinovich, Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor, Head of the Chair of Biology and Ecology, Novosibirsk State Pedagogical University. 630126, Russia, Novosibirsk, Vilyuyskaya Street, 28; e-mail: asakharov142@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5076-2113>.

Ayzman Roman Idelevich, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Chair of Anatomy, Physiology, Health and Safety, Novosibirsk State Pedagogical University. 630126, Russia, Novosibirsk, Vilyuyskaya Street, 28; e-mail: aizman.roman@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7776-4768>.

For citation

Nedovesova S.A., Loshenko V.I., Sakharov A.V., Ayzman R.I. Morfofunktsional'naya kharakteristika pochek krys pri potreblenii pit'evoy vody s povyshennoy zhestkost'yu [Morphofunctional characteristics of kidneys in rats drinking limewater]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 142–149. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-142-149 (in Russian).

УДК 616.5-002

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-150-158

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СЕПСИСА ПУТЕМ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛИГИРОВАНИЯ И ПУНКЦИИ СЛЕПОЙ КИШКИ (CLP-ПРОЦЕДУРА)

Е.Ю. Шаповалова¹, Г.А. Демяшкин², М.Ю. Маланичев^{1, 3},
Д.А. Погосян^{1, 3}, И.А. Зорин², В.И. Щекин²

¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия;

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия;

³ Клиника пластической хирургии и косметологии «Фрау Клиник»,
г. Москва, Россия

В настоящий момент остро стоит проблема лечения сепсиса. Для изучения данных морфофункциональных изменений используют модели на животных, например модель экспериментального перитонита – лигирование и пункцию слепой кишки (cecal ligation and puncture, CLP). Однако исследований, касающихся описания перестроек внутренних органов, в частности морфологической картины кожного покрова, проведено явно недостаточно.

Цель исследования. Морфологическая оценка изменений внутренних органов мышей в условиях моделирования сепсиса.

Материалы и методы. У мышей (n=40) проводили лигирование и пункцию слепой кишки для формирования экспериментального перитонита (CLP) и тяжелого сепсиса. В контрольной группе (n=10) осуществляли «фиктивную» операцию – срединную лапаротомию с последующим послойным глухим ушиванием операционной раны.

Результаты. Во всех жизненно важных органах наблюдали нарушения, индуцированные CLP, особенно в печени (нарушение балочного строения печеночных долек с признаками баллонной дистрофии и зонами некроза, лейкоцитарная инфильтрация, полнокровие синусоидов), почках (истончение висцерального листка капсулы Боумена–Шумлянского, сужение просвета приносящих артериол, баллонная дистрофия проксимальных и дистальных канальцев, повсеместное исчезновение щеточной каемки в нефроцитах) и селезенке (гиперплазия белой пульпы с наличием большого количества апоптотических лимфоцитов), а также отмечали признаки слабой воспалительной инфильтрации в коже.

Заключение. Обнаруженные в ходе исследования морфологические изменения соответствуют реакции исследуемых органов при сепсисе. Предложенный метод CLP для создания экспериментального перитонита можно использовать в качестве модели сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, cecal ligation and puncture (CLP), кожа, воспаление.

Введение. В настоящий момент остро стоит проблема лечения сепсиса. По современным представлениям сепсис является острой полиорганной недостаточностью, вызванной неадекватным ответом иммунной системы. Пусковым механизмом развития генерализованного воспаления является продолжение продукции медиаторов воспаления после элиминации первичного антигена, инициировавшего воспаление [1]. Несмотря на это, золотым стандартом в диагностике остается посев крови, который оказывается положительным лишь у 20 % пациентов, у которых выявлен сепсис.

Для более точного понимания патогенеза и патофизиологии процесса используются модели сепсиса на животных. В настоящее время применяется несколько основных методов моделирования тяжелой воспалительной реакции у животных: введение в организм эндотоксина, внедрение патогена в виде бактерии или вируса, намеренное повреждение одного из естественных защитных барьеров животных. Наиболее распространенной моделью экспериментального перитонита является лигирование и пункция слепой кишки (cecal ligation and puncture, CLP), однако эта модель не

лишена определенных недостатков. Во-первых, проблему может представлять формирование абсцессов, которые значительно уменьшают выживаемость. Во-вторых, существует большая вариативность выполнения модели, так как в каждом эксперименте может различаться место и диаметр прокола. В-третьих, CLP-модель не учитывает состояние пациента, в частности его возраст, иммунологический статус, особенности метаболизма, а также проводимую ему поддерживающую терапию [2, 10].

Таким образом, профилактика и лечение сепсиса требуют разработки и усовершенствования экспериментальной модели для понимания патоморфологических и молекулярно-биологических процессов, происходящих во внутренних органах.

Цель исследования. Морфологическая оценка изменений внутренних органов мышей в условиях моделирования сепсиса.

Материалы и методы. Экспериментальное морфологическое исследование проводили на базах Медицинской академии им. С.И. Георгиевского и Сеченовского университета.

Модель животных для исследования in vivo. В качестве моделей использовали самцов половозрелых черных мышей популяции C57BL/6 (30–35 г; 12 нед.). Животные содержались в виварии при 12-часовом световом дне, кондиционировании при температуре 23 °С и влажности 40–60 % на стандартном рационе питания с водой *ad libitum*. Мыши находились в пластиковых клетках с абсорбирующим слоем (рисовой шелухой), обеспечивающим гнездовой материал. На время эксперимента животные были размещены в клетках по две особи, чтобы исключить возможное влияние длительного одиночного содержания на поведение. Все манипуляции осуществляли согласно международным рекомендациям и руководствам по проведению медико-биологических исследований, уходу и использованию лабораторных животных (ILAR, DELS), Правилам лабораторной практики и приказу Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики».

Протокол выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP):

1. Мыши были поделены на две группы: животных 1-й группы (n=40) использовали для моделирования сепсиса; животным 2-й группы (контрольная; n=10) проводили «фиктивную» операцию – срединную лапаротомию с последующим послойным глухим ушиванием операционной раны.

2. Наркотизацию мышей выполняли изофлураном с использованием наркозного испарителя.

3. После бритья брюшка проводили антисептическую обработку операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина 0,5 %.

4. В асептических условиях выполняли срединную лапаротомию и проводили ревизию брюшной полости с мобилизацией слепой кишки.

5. Слепую кишку плотно перевязывали шовным материалом (6-0 PROLENE, 8680G; Ethicon) у ее основания, ниже илеоцекального угла. После этого делали прокол стенки дистального конца слепой кишки иглой 19-го калибра.

6. Производили отдавливание содержимого кишечника в брюшную полость через перфорацию. Далее слепую кишку возвращали на свое место в брюшную полость.

7. Рану послойно ушивали с использованием 6-0 шелковых нитей.

8. Мышей выводили из наркоза путем подкожного введения 1 мл подогретого 0,9 % раствора NaCl, используя иглу 25-го калибра.

9. Животных временно помещали под инфракрасную нагревательную лампу 150 W до полного восстановления от анестезии (от 30 мин до 1 ч).

10. Мышей продолжали кормить и поить в клетке.

11. Каждые 12 ч оценивали общее состояние и поведенческую реакцию животных.

Уже через 12 ч после операции у некоторых мышей (n=28) появлялись летаргичность, повышение температуры тела, диарея, недомогание, анурия, т.е. симптомы, соответствующие развитию сепсиса [3]. При развитии сепсиса, характеризующегося продолжительным болевым синдромом и долгой смертью, стоит

проводить эвтаназию, чтобы не подвергать экспериментальных животных страданиям.

Выведение мышей из эксперимента. Все животные 1-й группы скончались от развившегося сепсиса в течение 3–5 сут. Мышам контрольной группы проводили плановую эвтаназию путем усыпления эфиром на 5-е сут. Мышам обеих групп выполняли срединную лапаротомию для забора органов из брюшной полости. При этом оценивали массу органов-мишеней: абсолютную (в граммах) и относительную (в % по отношению к массе тела), а также их внешний вид, размеры, состояние паренхимы на разрезе.

Морфологическое исследование. Учитывая данные специализированной литературы [4], для подтверждения сепсиса на исследование были взяты следующие органы: печень, почки, селезенка, легкие, сердце, головной мозг и фрагмент кожи.

Фрагменты внутренних органов фиксировали в 10 % нейтральном формалине, забуференном по Лилли (при pH 7,2–7,4), заливали в парафин по стандартной методике. После депарафинизации и регидратации парафиновых срезов их окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты

Морфологическое исследование внутренних органов. У животных при CLP-моделировании при вскрытии брюшной полости обнаружили большое скопление сливкообразного слизисто-гнойного экссудата – признак разлитого перитонита. При гистологическом исследовании толстой и тонкой кишок выявлены некрозы крипт и ворсинок, выраженная полиморфноядерная лейкоцитарная инфильтрация и отек подслизистой, мышечной и серозной оболочек.

Печень. В печени мышей экспериментальной группы (масса $\approx 1,5$ г; 4,29 % от массы животного) отмечали выраженные изменения гистоархитектоники: нарушение балочного строения печеночных долек с зонами некроза (кариолизис и цитолиз), наличие гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии, мононуклеарную лейкоцитарную инфильтрацию. Синусоиды и сосуды системы портальной вены были полнокровны (рис. 1). У мышей контрольной группы патологических измене-

ний не было (масса $\approx 1,47$ г; 4,38 % от массы животного).

Почки. В паренхиме почек у животных 1-й группы (масса $\approx 0,23$ г; 0,61 % от массы животного) были выявлены следующие изменения: истончение висцерального листка капсулы Боумена–Шумлянского, сужение просвета приносящих артериол, баллонная дистрофия проксимальных и дистальных канальцев, повсеместное исчезновение щеточной каемки в нефроцитах (рис. 1). В почках мышей 2-й группы патологических изменений выявлено не было (масса $\approx 0,22$ г; 0,91 % от массы животного).

Селезенка. У животных в условиях CLP-модели обнаружена гиперплазия белой пульпы с наличием большого количества апоптотических лимфоцитов с уплотненными или фрагментированными ядрами (масса $\approx 0,28$ г; 0,29 % от массы животного) (рис. 1). В контрольной группе изменения не выявлены (масса $\approx 0,24$ г; 0,25 % от массы животного).

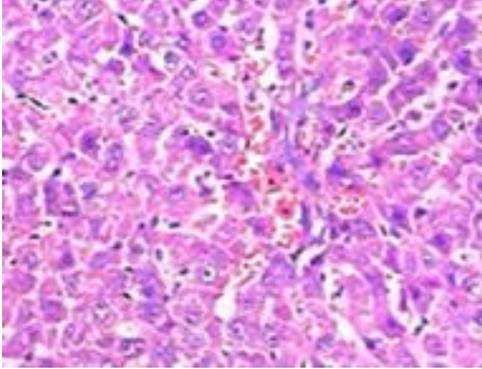
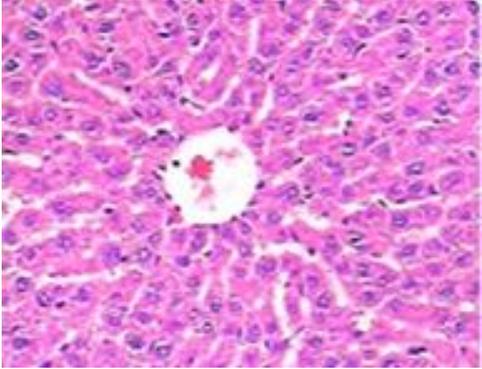
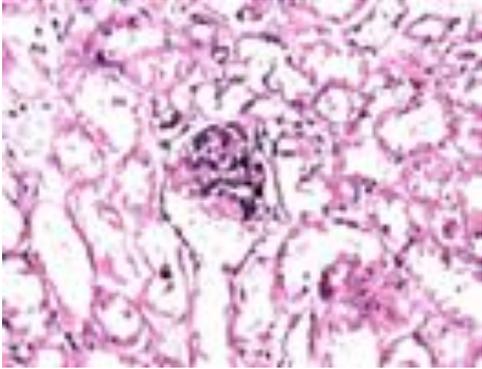
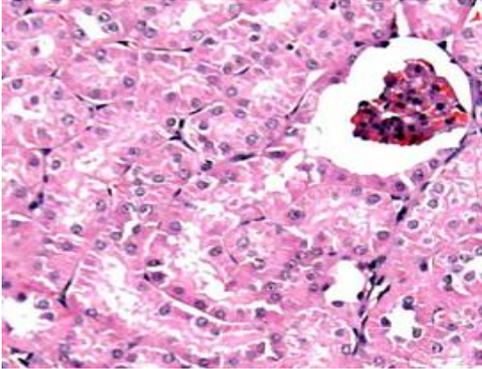
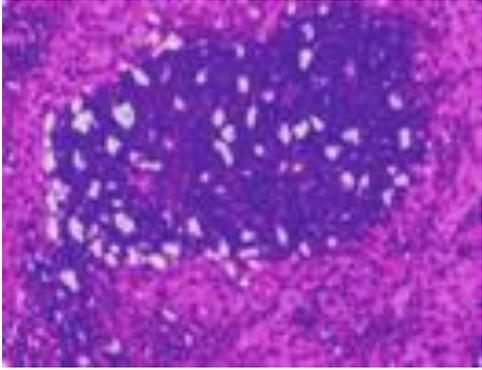
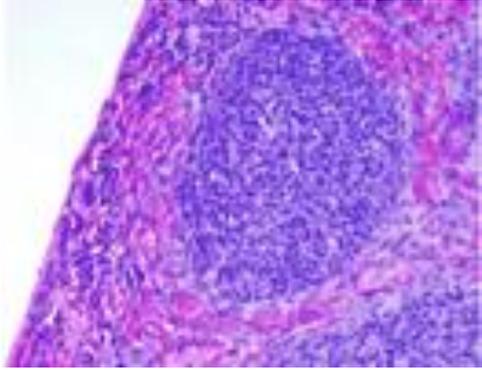
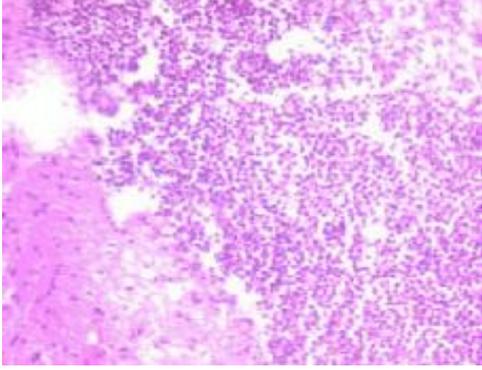
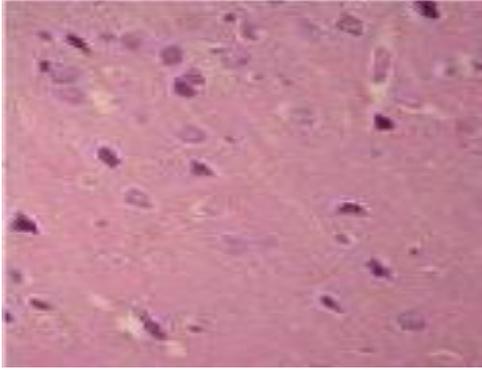
Головной мозг. В некоторых образцах экспериментальной группы (масса $\approx 0,55$ г; 1,63 % от массы животного) ($n=16$) визуализировали тромботические массы, частично обтурирующие просветы кровеносных сосудов (рис. 1). Головной мозг мышей контрольной группы не имел патологических изменений (масса $\approx 0,45$ г; 1,33 % от массы животного).

Сердце. У мышей экспериментальной группы (масса $\approx 0,18$ г; 0,51 % от массы животного) вокруг единичных кардиомиоцитов обнаружили воспалительную лейкоцитарную инфильтрацию (миокардит). Кроме того, отмечали признаки дистрофии клеток: вакуолизацию и дезорганизацию миофибрилл (рис. 1). У животных контрольной группы морфофункциональных нарушений не обнаружили (масса $\approx 0,16$ г; 0,5 % от массы животного).

Легкие. Во всех исследуемых образцах мышей 1-й группы (масса $\approx 0,21$ г; 0,6 % от массы животного) наблюдали эмфизематозную перестройку легочной паренхимы с дистрофическими изменениями альвеоцитов 1-го типа, деструкцией альвеол и бронхов мелкого калибра (рис. 1). У мышей контрольной группы признаков поражения легочной паренхимы вы выявили (масса $\approx 0,20$ г; 0,6 % от массы животного).

Кожа. Во фрагментах кожи животных экспериментальной группы выявили слабую воспалительную инфильтрацию, преимуще-

ственно мононуклеарных лейкоцитов (рис. 1). В коже животных контрольной группы патологических изменений не обнаружили.

Орган Organ	Экспериментальная группа Experimental group	Контрольная группа Control group
Печень Liver		
Почка Kidney		
Селезенка Spleen		
Головной мозг Brain		

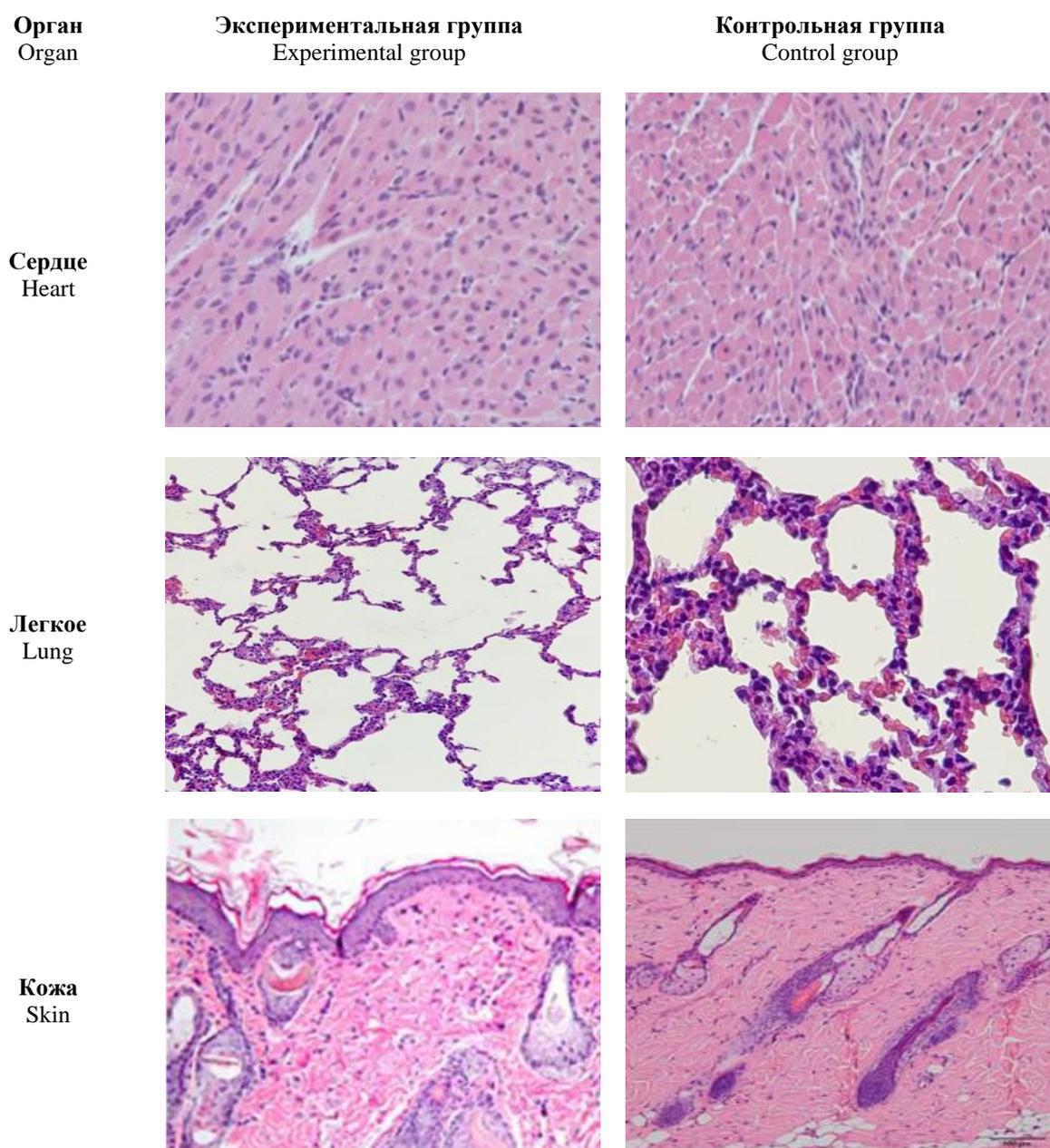


Рис. 1. Морфологические изменения внутренних органов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

Fig. 1. Morphological changes of internal organs (hematoxylin and eosin; magn. $\times 200$)

Обсуждение. Несмотря на имеющиеся данные специализированной научной литературы об использовании CLP-модели, изменения, происходящие во внутренних органах, описаны недостаточно, что и послужило поводом для настоящего исследования.

Выявленный в ходе эксперимента гнойный перитонит, подтвержденный микроскопически, доказывает, что технически манипу-

ляция была выполнена правильно. Гнойный перитонит возник на фоне полимикробного воспаления, которое запустило каскад системных изменений во внутренних органах, в первую очередь – в жизненно важных.

Изменения в печени (нарушение гистоархитектоники), приводящие к застою крови и впоследствии к печеночной недостаточности, характерны для реакции при тяжелом сепсисе [5].

Особое внимание заслуживают изменения, происходящие в почках, которые наиболее быстро реагируют на септическое состояние. Нарушения фильтрации и реабсорбции в паренхиме почки препятствуют нормальной утилизации аммиака и токсичных метаболитов, а также приводят к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Именно быстрое развитие почечной недостаточности влечет за собой скорое прогрессирование полиорганной недостаточности и гемодинамических нарушений [6].

Гиперплазия белой пульпы селезенки и образование апоптотических телец являются классическими признаками сепсиса [7].

Изменения, произошедшие в паренхиме легкого, не являются принципиальными для сепсиса. Выявленные эмфизематозные изменения в легких приводят к дыхательной недостаточности и нарушению поведенческих реакций мышей [8].

Изменения, наблюдаемые в других органах: миокардит, ДВС-синдром, активация пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, некрозы слизистой оболочки в толстой и тонкой кишке, – подтверждают экспериментальный генез данных патологических процессов.

Особым объектом нашего изучения явилась кожа, так как сведения о процессах, происходящих в этом органе при сепсисе, в существующей литературе единичны. Вовлечение кожи в патологический процесс в виде слабой воспалительной инфильтрации требует дальнейшего изучения.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что воспалительная реакция и после-

дующие изменения в органах отличаются в зависимости от локализации. Так, наиболее тяжелые изменения происходили в печени и почках. Данные органы наиболее активно снабжаются кровью. Согласно литературным данным индуктором воспаления в различных тканях является цитокиновый шторм [9]. В связи с тем что мыши не получали поддерживающую терапию и были выведены из эксперимента на раннем этапе, тяжелой полиорганной дисфункции не отмечалось.

Преимуществами модели экспериментального перитонита являются простота выполнения, наличие полиэтиологического полимикробного инфекционного очага, вовлечение в процесс собственных бактерий организма. Развитие генерализованного воспаления протекает по тем же стадиям, с формированием тех же метаболических и гемодинамических нарушений, что и при тяжелом сепсисе у человека. Скорость развития сепсиса может варьировать в зависимости от количества проколов, диаметра перфорации, удаленности от места лигирования. Наша вариация предлагает быстрое развитие воспаления – в течение 3–5 сут. Однако некоторые авторы отмечают, что при использовании поддерживающей терапии выживаемость может увеличиться до 1–2 нед. [10].

Заключение. Обнаруженные в ходе исследования морфологические изменения соответствуют реакции исследуемых органов при сепсисе.

Предложенный метод лигирования и пункции слепой кишки (CLP) для создания экспериментального перитонита можно использовать в качестве модели сепсиса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Nguyen H.B., Smith D.* Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25: 564–571.
2. *Dejager L., Pinheiro I., Dejonckheere E., Libert C.* Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends in Microbiology.* 2011; 19 (4): 198–208. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.001.
3. *Comstedt P., Storgaard M., Lassen A.T.* The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 67. DOI: 10.1186/1757-7241-17-67.

4. Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
5. Zhu W., Bao R., Fan X. PD-L1 blockade attenuated sepsis-induced liver injury in a mouse cecal ligation and puncture model. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 361501. DOI: 10.1155/2013/361501.
6. Basile D.P., Anderson M.D., Sutton T.A. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr. Physiol*. 2012; 2 (2): 1303–1353. DOI: 10.1002/cphy.c110041.
7. Feig J.A., Cina S.J. Evaluation of Characteristics Associated With Acute Splenitis (Septic Spleen) as Markers of Systemic Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2001; 125 (7). DOI: 10.1043/0003-9985(2001)125<0888:EOCAWA>2.0.CO;2.
8. Li J.L., Li G., Jing X.Z. Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model. *J. Int. Med. Res*. 2018; 46 (6): 2410–2422. DOI: 10.1177/0300060518764717.
9. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017; 39: 517–528. URL: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8> (дата обращения: 21.05.2020).
10. Gernot Schabbauer. Polymicrobial sepsis models: CLP versus CASP. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2012; 9; Iss. 1: e17–e21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.10.002>.

Поступила в редакцию 10.06.2020; принята 30.07.2020.

Авторский коллектив

Шаповалова Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: shapovalova_1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>.

Демяшкин Григорий Александрович – врач-патологоанатом, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

Маланичев Михаил Юрьевич – врач-хирург, соискатель кафедры гистологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: malani4ev@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3043-2739>.

Погосян Давид Ашотович – врач-хирург, соискатель кафедры гистологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; e-mail: doctorpogosyan@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3304-0968>.

Зорин Илья Алексеевич – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: ilyazorin99@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1621-7015>.

Щекин Владимир Иванович – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: dr.shchekin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>.

Образец цитирования

Шаповалова Е.Ю., Демяшкин Г.А., Маланичев М.Ю., Погосян Д.А., Зорин И.А., Щекин В.И. Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура). *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020; 3: 150–158. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-150-158.

SIMULATION OF EXPERIMENTAL SEPSIS BY CECAL LIGATION AND PUNCTURE (CLP)

E.Yu. Shapovalova¹, G.A. Demyashkin², M.Yu. Malanichev^{1,3},
D.A. Pogosyan^{1,3}, I.A. Zorin², V.I. Shchekin²

¹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

² Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ Frau Klinik, Clinic for Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Currently, the problem of treating sepsis is acute. To study these morphological and functional changes, animal models are used, for example, a model of experimental peritonitis, cecal ligation and puncture (CLP). However, there is only insufficient research on the description of internal organ rearrangements, in particular, skin morphological picture.

The aim of the study was to assess of changes in mice internal organs in case of sepsis modeling.

Materials and Methods. The authors performed cecal ligation and puncture in mice (n=40) to form experimental peritonitis and severe sepsis. In the control group (n=10), a sham surgery was conducted: a midline laparotomy was followed by layer-by-layer deaf suturing of the surgical wound.

Results. The authors observed CLP-induced disorders in all vital organs, especially in the liver (violation of the beam structure of the hepatic lobules with signs of balloon dystrophy and necrosis areas, leukocyte infiltration, plethora of sinusoids), kidneys (thinning of the visceral layer of the Bowman's capsule, narrowing of the afferent arteriole lumen, balloon dystrophy of proximal and distal tubules, widespread disappearance of the brush border in nephrocytes) and the spleen (hyperplasia of the white pulp with a large number of apoptotic lymphocytes). Moreover, signs of mild inflammatory infiltration were observed in the skin.

Conclusion. The morphological changes found during the study corresponded to the reaction of the test organs in sepsis. The proposed CLP method for experimental peritonitis can be used as a sepsis model.

Keywords: sepsis, cecal ligation and puncture (CLP), skin, inflammation.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Nguyen H.B., Smith D. Sepsis in the 21st century: recent definitions and therapeutic advances. *Am. J. Emerg. Med.* 2007; 25: 564–571.
2. DeJager L., Pinheiro I., Dejonckheere E., Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends in Microbiology.* 2011; 19 (4): 198–208. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.001.
3. Comstedt P., Storgaard M., Lassen A.T. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 67. DOI: 10.1186/1757-7241-17-67.
4. Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
5. Zhu W., Bao R., Fan X. PD-L1 blockade attenuated sepsis-induced liver injury in a mouse cecal ligation and puncture model. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 361501. DOI: 10.1155/2013/361501.
6. Basile D.P., Anderson M.D., Sutton T.A. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr. Physiol.* 2012; 2 (2): 1303–1353. DOI: 10.1002/cphy.c110041.
7. Feig J.A., Cina S.J. Evaluation of Characteristics Associated With Acute Splenitis (Septic Spleen) as Markers of Systemic Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2001; 125 (7). DOI: 10.1043/0003-9985(2001)125<0888:EOCAWA>2.0.CO;2.
8. Li J.L., Li G., Jing X.Z. Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46 (6): 2410–2422. DOI: 10.1177/0300060518764717.

9. Chousterman B.G., Swirski F.K., Weber G.F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017; 39: 517–528. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8> (accessed: 21/05/2020).
10. Gernot Schabbauer. Polymicrobial sepsis models: CLP versus CASP. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2012; 9; Iss. 1: e17–e21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.10.002>.

Received 10 June 2020; accepted 30 July 2020.

Information about the authors

Shapovalova Elena Yur'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Histology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: shapovalova_1@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>.

Demyashkin Grigoriy Aleksandrovich, Pathologist, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Anatomy named after A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8; e-mail: dr.dga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>.

Malanichev Mikhail Yur'evich, Surgeon, Post-Graduate Student, Chair of Histology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: malani4ev@icloud.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3043-2739>.

Pogosyan David Ashotovich, Surgeon, Post-Graduate Student, Chair of Histology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7; e-mail: doctorpogosyan@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3304-0968>.

Zorin Il'ya Alekseevich, Student, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8; e-mail: ilyazorin99@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1621-7015>.

Shchekin Vladimir Ivanovich, Student, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 119048, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8; e-mail: dr.shchekin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>.

For citation

Shapovalova E.Yu., Demyashkin G.A., Malanichev M.Yu., Pogosyan D.A., Zorin I.A., Shchekin V.I. Modelirovanie eksperimental'nogo sepsisa putem vypolneniya ligirovaniya i punktsii slepoy kishki (CLP-protsedura) [Simulation of experimental sepsis by cecal ligation and puncture (CLP)]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2020; 3: 150–158. DOI: [10.34014/2227-1848-2020-3-150-158](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2020-3-150-158) (in Russian).

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 613.34:543.3-628.1

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-159-167

ЭКОЛОГО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ВОДОПРОВОДНОЙ ВОДЫ ГОРОДОВ ХАНТЫ-МАНСКИЙСК И САЛЕХАРД

В.В. Лапенко, Л.Н. Бикбулатова, Е.М. Терникова

БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
г. Ханты-Мансийск, Россия

Вода является важнейшим соединением для человека: необходима в качестве растворителя продуктов метаболизма и протекания обменных, биохимических и транспортных процессов. Элементный статус организма человека зависит от геохимического окружения и поступления биоэлементов с пищей и водой.

Цель. Провести комплексную оценку химического состава водопроводной воды городов Ханты-Мансийск и Салехард.

Материалы и методы. Методами атомно-абсорбционной спектрометрии, спектрофотометрии и капиллярного электрофореза проанализирован химический состав 100 проб водопроводной воды: по 50 из Ханты-Мансийска и Салехарда. Результаты сравнивали с СанПиН 2.1.4.1074-01.

Результаты. В водопроводной воде Салехарда установлена превышающая ПДК и достоверно более высокая концентрация железа сравнительно с водой Ханты-Мансийска ($p=0,03$). При условии качественной безреагентной водоподготовки в изучаемых городах это обусловлено изношенностью водопроводных сетей в Салехарде, более чем в 3 раза превышающей этот показатель в Ханты-Мансийске. Концентрация кальция и магния в воде Ханты-Мансийска в 5,6 и 3,9 раза ниже ПДК; в воде Салехарда – в 6,3 ($p=0,008$) и 4,6 ($p<0,001$) раза ниже ПДК соответственно.

Заключение. Употребление ультрапресной питьевой воды на фоне очень малого поступления с водой биоэлементов, входящих в состав ферментов антиоксидантной защиты организма человека, может привести к манифестации кардиоваскулярных заболеваний. Это особенно актуально для г. Салехарда с очень мягкой питьевой водой с повышенным содержанием железа, избыток которого может проявлять прооксидантные свойства.

Ключевые слова: водопроводная вода, биоэлементы, северный регион, антиоксиданты.

Введение. Перенос водной средой обеспечивает глобальную миграцию химических элементов в биосфере. Вода – самое важное и распространенное соединение в организме человека: является многоцелевым растворителем продуктов обмена веществ, в водной среде происходят все метаболические процессы.

Доказано, что одним из звеньев природных биогеохимических цепей является человек. При этом элементный состав организма человека зависит одновременно от специфичности водно-пищевых рационов и от геохимии среды обитания. Поэтому снабжение населения качественной питьевой водой явля-

ется основой природоохранной устойчивости региона, и решение данной проблемы – прямой путь к сокращению заболеваемости его жителей [1–8]. В связи с этим изучение химического состава питьевой воды необходимо для выявления причин возникновения заболеваний биогеохимической природы и особенностей элементного статуса населения [9–11].

Города Ханты-Мансийск и Салехард являются административными центрами соответственно Ханты-Мансийского (ХМАО) и Ямало-Ненецкого автономных округов (ЯНАО), входящих в состав Тюменской области. При этом ЯНАО причислен к Арктической зоне

РФ, являющейся стратегической ресурсной базой страны. Обеспечение питьевой водой Ханты-Мансийска и Салехарда осуществляется из подземных источников. Артезианская вода подвергается качественной безреагентной очистке, включающей несколько этапов обезжелезивания кварцевым песком и обеззараживания при помощи ультрафиолетового облучения (УФО). Однако изношенность водопроводной сети в Ханты-Мансийске составляет 26,3 %, а в Салехарде – 82,1 % [12, 13].

Цель исследования. Провести комплексную оценку химического состава водопроводной воды городов Ханты-Мансийск и Салехард.

Материалы и методы. В течение 2019 г. проведены исследования 100 проб водопроводной воды: по 50 проб из Ханты-Мансийска (ХМАО) и Салехарда (ЯНАО). Водопроводную воду через 5 мин после открытия крана набирали в предназначенные для этой цели пластиковые пробирки и определяли в ней содержание железа (Fe), марганца (Mn), кальция (Ca) и магния (Mg). Исследование проводили в испытательных лабораторных центрах ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ХМАО – Югре» и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ЯНАО» методами атомно-абсорбционной спектроскопии, спектрофотометрии и капиллярного электрофореза с использованием соответственно атомно-абсорбционного спектрометра «КВАНТ-Z.ЭТА-T» (Россия), спектрофотометра UNICO 2100, си-

стемы капиллярного электрофореза «Капель-105». Анализ результатов лабораторно-инструментальных исследований водопроводной воды осуществляли в соответствии с СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» (Постановление Минздрава России от 26.09.2001 № 24).

Полученные результаты обработаны методами математической статистики с использованием программ STATISTICA 10 и Microsoft Excel. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), среднее квадратичное отклонение (σ), медиану (Me), определяли минимальное (min) и максимальное (max) значения. Две полученные независимые выборки сравнивали между собой, за статистически значимые различия принимали значения $p < 0,05$.

Результаты. Значения концентраций химических элементов в питьевой водопроводной воде городов Ханты-Мансийск и Салехард, а также распределение проб по отношению к ПДК представлены в табл. 1 и 2.

Анализ полученных результатов позволил выявить более высокое содержание Fe ($p=0,031$) в питьевой воде Салехарда по сравнению с Ханты-Мансийском. При этом средние значения концентрации железа в воде Ханты-Мансийска не превышали ПДК, в то время как в Салехарде оказались выше их (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Концентрация химических элементов в пробах водопроводной воды городов Ханты-Мансийск и Салехард, мг/л

Concentration of chemical elements in drinking tap water samples in Khanty-Mansiysk and Salekhard, mg/l

Химический элемент Chemical element	ПДК MAC	Ханты-Мансийск (n=50) Khanty-Mansiysk (n=50)			Салехард (n=50) Salekhard (n=50)			P
		M \pm σ	Me	min \leftrightarrow max	M \pm σ	Me	min \leftrightarrow max	
Fe	0,3	0,25 \pm 0,02	0,27	0,01 \leftrightarrow 0,89	0,35 \pm 0,041	0,36	0,01 \leftrightarrow 0,97	0,031
Mn	0,1	0,06 \pm 0,004	0,06	0,001 \leftrightarrow 0,25	0,07 \pm 0,005	0,07	0,01 \leftrightarrow 0,32	0,122
Ca	70	12,5 \pm 0,35	11,2	9,4 \leftrightarrow 22,0	11,2 \pm 0,33	10,7	5,15 \leftrightarrow 13,8	0,008
Mg	42	10,7 \pm 0,13	10,1	7,55 \leftrightarrow 17,7	9,2 \pm 0,15	9,15	3,45 \leftrightarrow 17,4	0,000

В подавляющем большинстве проб питьевой воды (46 образцов) Ханты-Мансийска концентрации Fe были ниже ПДК. В то же время почти в пятой части проб водопроводной воды Салехарда этот показатель превышал ПДК, а в 4 образцах превышение было значительным (табл. 2).

Средние показатели содержания Ca и Mg в питьевой воде Салехарда оказались досто-

верно ниже, чем в Ханты-Мансийске ($p=0,008$, $p<0,001$ соответственно) (табл. 1).

Важно отметить, что практически во всех пробах водопроводной воды севера Тюменской области были зарегистрированы крайне низкие по сравнению с ПДК (в 4–5,5 раза меньше) концентрации щелочноземельных металлов Ca и Mg (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Распределение проб питьевой водопроводной воды городов Ханты-Мансийск и Салехард по отношению к предельно допустимым концентрациям химических элементов, %

Distribution of drinking tap water samples in Khanty-Mansiysk and Salekhard in relation to maximum allowable concentrations of chemical elements, %

Химический элемент Chemical element	Пробы Ханты-Мансийска (n=50) Khanty-Mansiysk samples (n=50)				Пробы Салехарда (n=50) Salekhard samples (n=50)			
	Ниже ПДК Below MAC		Выше ПДК Above MAC		Ниже ПДК Below MAC		Выше ПДК Above MAC	
	Умеренно Slightly	Значительно Significantly	Умеренно Slightly	Значительно Significantly	Умеренно Slightly	Значительно Significantly	Умеренно Slightly	Значительно Significantly
Fe	60	32	4	4	54	22	16	8
Mn	18	74	8	-	20	70	10	-
Ca	-	100	-	-	-	100	-	-
Mg	-	100	-	-	-	100	-	-

Обсуждение. Сохранение среды обитания и здоровья населения на Севере, и в частности в Арктической зоне РФ, является существенной частью «Основ государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (Российская газета, 18.09.2008). Данное положение диктует необходимость дальнейших исследований воздействия факторов среды обитания на здоровье населения и создания действенных мер по улучшению санитарно-гигиенических условий его проживания.

Установлено, что человек, находясь в непрерывной взаимосвязи с окружающей средой, получает из воды, пищи и воздуха необходимые химические элементы. Баланс химических элементов в организме человека может

нарушаться из-за недостаточного или избыточного их поступления [1]. В связи с этим важность обеспечения населения качественной питьевой водой не вызывает сомнения. Качество питьевой воды в северных регионах находится под постоянным контролем центров гигиены и эпидемиологии [12, 13]. В городах Ханты-Мансийск и Салехард уже более 20 лет с целью обеззараживания воды используют не хлорирование, а метод УФО.

Основным загрязнителем питьевой воды на территории Тюменского Севера является железо [14], повышенное содержание которого может быть обусловлено природными свойствами водного источника, а также вторичным загрязнением, возникающим вследствие изношенности систем водоснабжения [15].

Железо – жизненно необходимый химический элемент, играющий важнейшую роль в протекании окислительно-восстановительных реакций в организме человека, а также являющийся составной частью гемоглобина, миоглобина, дыхательных белков и многих ферментов. Элементу присуща высокая способность к кумуляции с периодом полувыведения из организма более 5 лет, при этом механизмы эффективной экскреции Fe практически отсутствуют. Выведение осуществляется только посредством слущивания эпителия кишечника и кожи, элиминации с желчью, мочой и потом, а также при микрокровоотечениях и не регулируется физиологически. Именно с этой способностью Fe сопряжена опасность токсического действия: избыточное содержание элемента в организме приводит к иммуносупрессии и потенцирует образование свободных радикалов. Следует отметить, что железо, поступающее в организм с продуктами питания, не оказывает негативного влияния на иммунитет и окислительно-восстановительный гомеостаз [15, 16].

В целях устранения одной из причин повышения содержания железа в питьевой воде в Ханты-Мансийске в настоящее время проводится замена стальных труб на полиэтиленовые, имеющие значительно больший срок службы и лучшие технические и эксплуатационные характеристики [12]. Однако в Салехарде такая работа не ведется, что, по всей вероятности, и обуславливает превышающее ПДК содержание железа в питьевой воде [13].

Средние показатели концентрации в водопроводной воде исследуемых городов жизненно важного химического элемента марганца были ниже ПДК, не имели статистически значимых различий (табл. 1) и обладали примерно одинаковым распределением по отношению к ПДК (табл. 2). Марганец участвует в процессах регуляции функционирования опорно-двигательного аппарата, входит в состав многих ферментов, в т.ч. супероксиддисмутазы – важнейшего элемента антиоксидантной защиты организма [1].

Питьевая вода является ценным источником эссенциальных макроэлементов, в частности Ca и Mg, которые содержатся в ней в биологически доступной и легко всасываемой

форме. Под физиологической полноценностью питьевой воды понимают способность содержащихся в ней жизненно важных химических элементов удовлетворять потребность в них организма человека: она отражает минимально требующиеся концентрации биоэлементов. В нашем исследовании во всех пробах питьевой воды зафиксирован несбалансированный элементный состав с низкой концентрацией Ca (в Ханты-Мансийске – $12,5 \pm 0,35$ мг/л, в Салехарде – $11,2 \pm 0,33$ мг/л при рекомендуемых нормативах 50–70 мг/л) и Mg ($10,7 \pm 0,13$ и $9,2 \pm 0,15$ мг/л соответственно при рекомендуемых 25–35 мг/л) [17]. Таким образом, водопроводная питьевая вода в исследуемых городах не является физиологически полноценной [18].

Кальций является одним из гомеостатических показателей организма человека, дефицит данного элемента может привести к многочисленным сбоям в физиологической активности клеток и тканей. Кальций исключительно важен для оптимальной жизнедеятельности организма: является материалом для формирования опорно-двигательного аппарата, принимает участие в свертывании крови, необходим для энергетического обмена, участвует в транспортировке некоторых медиаторов через плазматическую мембрану и пр. Известно около 2000 содержащих Ca белков и ферментов, при недостаточном поступлении Ca в организм человека активность последних будет значительно снижена [19]. Оптимальная обеспеченность кальцием принципиальна для профилактики остеопороза, аритмий, атеросклероза, нормализации АД, предотвращения спастических реакций [20].

Усвоение Ca в организме человека напрямую связано с витамином D – их взаимодействие реверсивно: витамин D регулирует содержание Ca, в то время как Ca влияет на адекватность проявлений витамина D. В условиях дефицита витамина D действие Ca становится малоэффективным вследствие существования большого числа зависимых от Ca белков, регулируемых эти витамином [19–23]. Проведенными ранее исследованиями был установлен дефицит витамина D в сыворотке крови у населения ХМАО и ЯНАО различной степени выраженности [24], который в свою очередь

обуславливает недостаточность Са для осуществления многих физиологических процессов в организме человека. Ситуация с обеспеченностью кальцием в северных регионах усугубляется также низким уровнем УФО, необходимого для синтеза витамина D у людей [19, 24], ежедневно потребляющих ультрапресную воду [5].

Магний – эссенциальный макроэлемент, входящий в состав более 300 ферментов, принимающих участие в регуляции биоэнергетических процессов в организме [1]. В многочисленных исследованиях установлено, что недостаток Mg в организме человека увеличивает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2-го типа, новообразований, остеопороза. Дефицит этого элемента сопровождается прогрессированием артериальной гипертензии, в котором Mg выступает как первичное звено, а также аритмиями. Даже невыраженная гипомagneзиемия может привести к росту заболеваний в отсроченном периоде жизни [25].

И.Ю. Тармаева и соавт. обращают внимание на отсутствие взаимосвязи между содержанием в рационе питания и в волосах Са и Mg. Данный феномен, по-видимому, обусловлен поступлением элементов в организм человека не только с пищей, но и с питьевой водой, что отражается в корреляционных связях между содержанием Са и Mg в волосах и в воде источников водоснабжения [26]. Таким образом, уровень Са и Mg в питьевой воде имеет колоссальное значение для обеспечения ими организма человека [21, 27].

Доказано, что увеличение продукции свободных радикалов, с одной стороны, и сниже-

ние активности антиоксидантной системы защиты организма, с другой стороны, могут привести к развитию окислительного стресса [28, 29]. Это, в свою очередь, может потенцировать развитие более чем 100 заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение окислительного метаболизма, в первую очередь это заболевания кардиоваскулярной системы.

Выводы:

1. В водопроводной воде Салехарда выявлена превышающая ПДК и достоверно большая, чем в Ханты-Мансийске, концентрация железа ($p=0,031$), что в условиях качественной водоочистки обусловлено изношенностью водопроводных сетей.

2. Потребляемая населением городов Тюменской области питьевая вода является ультрапресной: в воде Ханты-Мансийска содержание кальция и магния ниже ПДК соответственно в 5,6 и 3,9 раза, в воде Салехарда – в 6,3 и 4,6 раза.

3. Установлены достоверно меньшие концентрации Са ($p=0,008$) и Mg ($p<0,001$) в водопроводной воде Салехарда по сравнению с аналогичными показателями Ханты-Мансийска.

4. Постоянное употребление ультрапресной питьевой воды на фоне очень малого поступления с водой биоэлементов, входящих в состав ферментов антиоксидантной защиты организма человека, может привести к манифестации кардиоваскулярных заболеваний. Это особенно актуально для Салехарда с очень мягкой питьевой водой с повышенным содержанием железа, избыток которого может проявлять прооксидантные свойства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Скальный А.В.* Микроэлементы. 4-е изд., перераб. М.: Фабрика блокнотов; 2018. 295.
2. *Allaire M., Wu H., Lall U.* National trends in drinking water quality violations. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2018; 115 (9): 2078–2083. DOI: 10.1073/pnas.1719805115.
3. *Bouchard M.F., Sauve S., Barbeau B., Legrand M., Brodeur M.E., Bouffard T.* Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. Environ. Health Persp. 2011; 119 (1): 138.
4. *Notova S.V., Kiyeva E.V., Radysh I.V., Laryushina I.E., Blagonravov M.L.* Elemental status of students with different levels of adaptation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017; 163 (5): 590–593.
5. *Миняйло Л.А., Корчина Т.Я., Корчин В.И.* Корреляционные связи между содержанием химических элементов в волосах у жителей Нягани и Нефтеюганска и их концентрацией в питьевой воде. Медицинская наука и образование Урала. 2019; 3: 19–24.

6. Dudarev A.A., Dushrina E.V., Alloyarov P.R. Food and water security issues in Russia III: Food and waterborne diseases in the Russian Arctic, Siberia and the Far East, 2000–2011. *Int. J. Circumpolar Health*. 2013; 72 (1): 21856.
7. Nelson L., Valle J., King G., Richadson M.J., Roberts E.M., Smith D., English P. Estimating the Proportion of Children Cancer Cases and Costs Attributable to the Environment in California. *Am. J. Public Health*. 2017; 107: 756–762.
8. Uspenskaya E.V., Syroeshkin A.V., Pletneva T.V. Water as a complex mineral: trace elements, isotopes and the problem of incoming mineral elements with drinking water: Abstracts 4 International FESTEM Symposium on trace elements and minerals in medicine and biology. *Trace elements in medicine*. 2010; 11 (2): 50.
9. Carneiro M.F.H., Moresco M.B., Chagas G.R., de Oliveira Souza V.C., Rhoden C.R., Barbosa Jr.F. Assessment of trace elements in scalp hair of a young urban population in Brazil. *Biological trace elements research*. 2011; 143 (2): 815–824.
10. Rapant S., Cvecková V., Fajčíková K., Dietzová Z., Stehliková B. Chemical composition of groundwater/drinking water and oncological disease mortality in Slovak Republic. *Environmental Geochemistry and Health*. 2017; 39 (1): 191–208. DOI: org/10.3390/ijerph14030278.
11. Skalny A.V., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015; 187 (11): 1–8.
12. Анализ существующего состояния систем водоснабжения в разрезе муниципальных образований Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и их населенных пунктов с описанием технологии очистки воды и отражением основных проблем, не позволяющих обеспечить необходимый уровень качества питьевой воды в соответствии с установленными требованиями: отчет. 2018. 218.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ямало-Ненецкого автономного округа в 2018 году: доклад. 2019. 243.
14. Корчин В.И., Миняйло Л.А., Корчина Т.Я. Содержание химических элементов в водопроводной воде городов Ханты-Мансийского автономного округа с различной очисткой питьевой воды. *Журнал медико-биологических исследований*. 2018; 6 (2): 188–197. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.21.188.
15. Ковшов А.А., Новикова Ю.А., Федоров В.Н., Тихонова Н.А. Оценка рисков нарушений здоровья, связанных с качеством питьевой воды, в городских округах Арктической зоны Российской Федерации. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2019; 16 (2): 215–222. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-215-222.
16. Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Влияние железа в питьевой воде на заболеваемость населения г. Орла. *Гигиена и санитария*. 2017; 96 (11): 1049–1053.
17. Якубова И.Ш., Мельцер А.В., Ерастова Н.В., Базилевская Е.М. Гигиеническая оценка обеспеченности населения Санкт-Петербурга безопасной, безвредной и физиологически полноценной питьевой водой. *Гигиена и санитария*. 2016; 8: 21–25.
18. Горбачев А.Л. Некоторые проблемы биогеохимии северных территорий России. *Микроэлементы в медицине*. 2018; 19 (4): 3–9. DOI: 10.19112/2413-6174-2018-19-4-3-9.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. (ред.), Захарова И.Н. (ред.). *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 576.
20. Murphy E., Williams D. Hypocalcaemia. *Medicine*. 2009; 37 (9): 465–468.
21. Fischer V., Haffner-Luntzer M., Amling M. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur. Cell. Mater*. 2018; 35: 365–385.
22. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017; 18: 153–165.
23. Jolliffe D.A., Hanifa Y., Witt D., Venton T.R., Rowe M., Timms P.M. Environmental and genetic determinants of vitamin D status among older adults in London, UK. *Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2016; 164: 30–35.
24. Корчина Т.Я., Сухарева А.С., Корчин В.И., Ланенко В.В. Обеспеченность витамином D женщин Тюменского Севера. *Экология человека*. 2019; 5: 31–36. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-9-831-834.
25. Zhang W., Iso H., Ohira T. Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 587–595.
26. Тармаева И.Ю., Лемешевская Е.П., Погорелова И.Г., Мелерзанов А.В., Тармаева Н.А. Элементный статус детей Байкальского региона. *Микроэлементы в медицине*. 2019; 20 (4): 41–50. DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-4-41-50.

27. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7 (9): 8199–226.
28. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (5): 257–265.
29. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.

Поступила в редакцию 11.05.2020; принята 25.08.2020.

Авторский коллектив

Лапенко Владислав Владиславович – аспирант кафедры медицинской и биологической химии, БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: vladislav.lapenk@rambler.ru, ORSID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5731-0486>.

Бикбулатова Людмила Николаевна – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: bik-lud@yandex.ru, ORSID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1711-6259>.

Терникова Елена Михайловна – аспирант кафедры медицинской и биологической химии, БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; e-mail: vladislav.lapenk@rambler.ru, ORSID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2775-2512>.

Образец цитирования

Лапенко В.В., Бикбулатова Л.Н., Терникова Е.М. Эколого-физиологическая оценка химического состава водопроводной воды городов Ханты-Мансийск и Салехард. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 159–167. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-159-167.

ECOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF CHEMICAL COMPOSITION OF DRINKING TAP WATER IN KHANTY-MANSIYSK AND SALEKHARD

V.V. Lapenko, L.N. Bikbulatova, E.M. Ternikova

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Water is very important for humans, as it is a solvent for metabolic products. Moreover, it is necessary for metabolism, biochemical and transport processes. The elemental status in persons depends on the geochemical environment and consumption of bioelements with food and water.

The aim of the paper is to conduct a comprehensive assessment of chemical composition of drinking tap water in Khanty-Mansiysk and Salekhard.

Materials and Methods. The chemical composition of 100 samples of drinking tap water was analyzed by atomic absorption spectrometry, spectrophotometry and capillary electrophoresis. All in all, there were 50 samples from Khanty-Mansiysk and 50 samples from Salekhard. The results were compared with Sanitary Rules and Norms 2.1.4.1074-01.

Results. Drinking tap water in Salekhard contains a significantly higher concentration of iron, which is much above the maximum allowable concentration, if compared to water samples in Khanty-Mansiysk ($p=0.03$). In the cities under consideration, the water undergoes high-quality reagent-free treatment. However, the deterioration of the water supply networks in Salekhard is 3 times as high as in Khanty-Mansiysk. Calcium and magnesium concentration in water samples from Khanty-Mansiysk is 5.6 and 3.9 times lower than the MAC; in water samples from Salekhard calcium concentration is 6.3 ($p=0.008$) and magnesium concentration 4.6 ($p<0.001$) times lower than the MAC.

Conclusion. The consumption of ultra-fresh drinking water leads to low intake of bioelements, which are a part of enzymes contributing to the human antioxidant defense and can result in manifestation of cardiovascular diseases. This is especially true for Salekhard with very soft drinking water and high iron concentration, which excess can exhibit prooxidant properties.

Keywords: tap water, bioelements, northern region, antioxidants.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Skal'nyy A.V. *Mikroelementy* [Microelements]. Izd. 4-e, pererab. Moscow: Fabrika bloknotov; 2018. 295 (in Russian).
2. Allaire M., Wu H., Lall U. National trends in drinking water quality violations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2018; 115 (9): 2078–2083. DOI: 10.1073/pnas.1719805115.
3. Bouchard M.F., Sauve S., Barbeau B., Legrand M., Brodeur M.E., Bouffard T. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environ. Health Persp.* 2011; 119 (1): 138.
4. Notova S.V., Kiyayeva E.V., Radysh I.V., Laryushina I.E., Blagonravov M.L. Elemental status of students with different levels of adaptation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163 (5): 590–593.
5. Minyaylo L.A., Korchina T.Ya., Korchin V.I. Korrelyatsionnye svyazi mezhdu sodержaniem khimicheskikh elementov v volosakh u zhiteley Nyagani i Nefteyuganska i ikh kontsentratsiy v pit'evoy vode [Correlation between chemical elements in the hair of Nyagan and Nefteyugansk residents and concentration of chemical elements in drinking water]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2019; 3: 19–24 (in Russian).
6. Dudarev A.A., Dushrina E.V., Alloyarov P.R. Food and water security issues in Russia III: Food and waterborne diseases in the Russian Arctic, Siberia and the Far East, 2000–2011. *Int. J. Circumpolar Health*. 2013; 72 (1): 21856.
7. Nelson L., Valle J., King G., Richadson M.J., Roberts E.M., Smith D., English P. Estimating the Proportion of Children Cancer Cases and Costs Attributable to the Environment in California. *Am. J. Public Health*. 2017; 107: 756–762.
8. Uspenskaya E.V., Syroeshkin A.V., Pletneva T.V. Water as a complex mineral: trace elements, isotopes and the problem of incoming mineral elements with drinking water: Abstracts 4 International FESTEM Symposium on trace elements and minerals in medicine and biology. *Trace elements in medicine*. 2010; 11 (2): 50.
9. Carneiro M.F.H., Moresco M.B., Chagas G.R., de Oliveira Souza V.C., Rhoden C.R., Barbosa Jr.F. Assessment of trace elements in scalp hair of a young urban population in Brazil. *Biological trace elements research*. 2011; 143 (2): 815–824.
10. Rapant S., Cvecková V., Fajčíková K., Dietzová Z., Stehlíková B. Chemical composition of groundwater/drinking water and oncological disease mortality in Slovak Republic. *Environmental Geochemistry and Health*. 2017; 39 (1): 191–208. DOI: org/10.3390/ijerph14030278.
11. Skalny A.V., Skal'naya M.G., Tinkov A.A. Hair concentration of essential trace elements in adult non-exposed Russian population. *Environmental monitoring and assessment*. 2015; 187 (11): 1–8.
12. *Analiz sushchestvuyushchego sostoyaniya sistem vodosnabzheniya v razreze munitsipal'nykh obrazovaniy Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga – Yugry i ikh naseleennykh punktov s opisaniem tekhnologii ochistki vody i otrazheniem osnovnykh problem, ne pozvolyayushchikh obespechit' neobkhodimyy uroven' kachestva pit'evoy vody v sootvetstvi s ustanovlennymi trebovaniyami: otchet* [Analysis of water supply systems in Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra and its settlements. Description of water treatment technology, identification of main problems that prevent from ensuring the required level of drinking water quality as dictated by the established requirements: Report]. 2018. 218 (in Russian).
13. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga v 2018 godu: doklad* [Sanitary and epidemiological well-being of Yamalo-Nenets Autonomous Okrug residents in 2018: Report]. 2019. 243 (in Russian).
14. Korchin V.I., Minyaylo L.A., Korchina T.Ya. Soderzhanie khimicheskikh elementov v vodoprovodnoy vode gorodov Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga s razlichnoy ochistkoy pit'evoy vody [Chemical elements in the drinking tap water in the cities of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug with different methods of drinking water treatment]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2018; 6 (2): 188–197. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.21.188 (in Russian).
15. Kovshov A.A., Novikova Yu.A., Fedorov V.N., Tikhonova N.A. Otsenka riskov narusheniy zdorov'ya, svyazannykh s kachestvom pit'evoy vody, v gorodskikh okrugakh Arkticheskoy zony Rossiyskoy federatsii [Assessment of health risks associated with drinking water quality in urban districts of the Arctic zone in the Russian Federation]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2019; 16 (2): 215–222. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-215-222 (in Russian).

16. Egorova N.A., Kanatnikova N.V. Vliyanie zheleza v pit'evoy vode na zabolevaemost' naseleniya g. Orla [Correlation of iron in drinking water with population morbidity in Orel]. *Gigiena i sanitariya*. 2017; 96 (11): 1049–1053.
17. Yakubova I.Sh., Mel'tser A.V., Erastova N.V., Bazilevskaya E.M. Gigienicheskaya otsenka obespechennosti naseleniya Sankt-Peterburga bezopasnoy, bezvrednoy i fiziologicheski polnotsennoy pit'evoy vodoy [Hygienic assessment of providing St. Petersburg residents with safe, harmless and physiologically high-grade drinking water]. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 8: 21–25 (in Russian).
18. Gorbachev A.L. Nekotorye problemy biogeokhimmii severnykh territoriy Rossii [Some biogeochemical problems of the northern territories of Russia]. *Mikroelementy v meditsine*. 2018; 19 (4): 3–9. DOI: 10.19112/2413-6174-2018-19-4-3-9 (in Russian).
19. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gusev E.I. (red.), Zakharova I.N. (ed.). *Vitamin D – smena paradigm* [Vitamin D and a paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 576 (in Russian).
20. Murphy E. Williams D. Hypocalcaemia. *Medicine*. 2009; 37 (9): 465–468.
21. Fischer V., Haffner-Luntzer M., Amling M. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur. Cell. Mater*. 2018; 35: 365–385.
22. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017; 18: 153–165.
23. Jolliffe D.A., Hanifa Y., Witt D., Venton T.R., Rowe M., Timms P.M. Environmental and genetic determinants of vitamin D status among older adults in London, UK. *Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2016; 164: 30–35.
24. Korchina T.Ya., Sukhareva A.S., Korchin V.I., Lapenko V.V. Obespechennost' vitaminom D zhenshchin Tyumenskogo Severa [Vitamin D supply for women in Tyumen]. *Ekologiya cheloveka*. 2019; 5: 31–36. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-9-831-834 (in Russian).
25. Zhang W., Iso H., Ohira T. Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 587–595.
26. Tarmaeva I.Yu., Lemeshevskaya E.P., Pogorelova I.G., Melerzanov A.V., Tarmaeva N.A. Elementnyy status detey Baykal'skogo regiona [Elemental status of children in the Baikal region]. *Mikroelementy v meditsine*. 2019; 20 (4): 41–50. DOI: 10.19112/2413-6174-2019-20-4-41-50 (in Russian).
27. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015; 7 (9): 8199–226.
28. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr. Rev*. 2012; 70 (5): 257–265.
29. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018; 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.

Received 11 May 2020; accepted 25 August 2020.

Information about the authors

Lapenko Vladislav Vladislavovich, Postgraduate Student, Chair of Medical and Biological Chemistry, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira Street, 40; e-mail: vladislav.lapenk@rambler.ru, ORSID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5731-0486>.

Bikbulatova Lyudmila Nikolaevna, Post-graduate Student, Chair of Normal and Pathological Physiology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira Street, 40; e-mail: bik-lud@yandex.ru, ORSID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1711-6259>.

Ternikova Elena Mikhaylovna, Post-graduate Student, Chair of Medical and Biological Chemistry, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russia, Khanty-Mansiysk, Mira Street, 40; e-mail: vladislav.lapenk@rambler.ru, ORSID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2775-2512>.

For citation

Lapenko V.V., Bikbulatova L.N., Ternikova E.M. Ekologo-fiziologicheskaya otsenka khimicheskogo sostava vodoprovodnoy vody gorodov Khanty-Mansiysk i Salekhard [Ecological and physiological assessment of chemical composition of drinking tap water in Khanty-Mansiysk and Salekhard]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 159–167. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-159-167 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим направлениям: 03.02.00 Общая биология (03.02.03 Микробиология, 03.02.08 Экология (прикладная экология; экология человека)); 03.03.00 Физиология (03.03.01 Физиология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология, 03.03.06 Нейробиология); 14.01.00 Клиническая медицина (14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.17 Хирургия).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru