

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№2
2025



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)
(Реестровая запись:
серия ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

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:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3, каб. 225
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:

Е.П. Мамаева

Адрес издателя:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Тираж отпечатан в лаборатории
оперативной полиграфии
Ульяновского государственного
университета:

432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 16.06.2025.
Дата выхода в свет 30.06.2025.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 17,3. Тираж 500 экз.
Заказ № 21 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

2025

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)
В.М. Баранов (Москва, Россия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Власов (Саранск, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
С.Е. Каторкин (Самара, Россия)
В.К. Лядов (Москва, Россия)
Е.И. Маевский (Пушино, 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)
Ю.Д. Удалов (Димитровград, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)

Редакционная коллегия

И.И. Антонева (Ульяновск, Россия)
Л.А. Балыкова (Саранск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
А.Н. Беляев (Саранск, Россия)
Е.Р. Бойко (Сыктывкар, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
В.Е. Загайнов (Нижний Новгород, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (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)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)

© Ульяновский государственный университет, 2025

* 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 ПИ
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)

**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

Editorial office:
432017, Ul'yanskaya oblast', Ul'yansk,
Naberezhnaya reki Sviyagi St., 40,
Building 3, Room 225.
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.P. Mamaeva

Publishing office:
432017, Ul'yanskaya oblast', Ul'yansk,
L. Tolstoy St., 42.

Printed in instant print laboratory
of The Ulyanovsk State University:
432017, Ul'yanskaya oblast', Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 16.06.2025.
Date of the press 30.06.2025.

Format 60×84 1/8.
Print. page 17,3. Circulation is 500 copies.
Order No. 21 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 2

2025

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)
V.M. Baranov (Moscow, Russia)
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)
A.P. Vlasov (Saransk, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
S.E. Katorkin (Samara, Russia)
V.K. Lyadov (Moscow, 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)
Yu.D. Udalov (Dimitrovgrad, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
L.A. Balykova (Saransk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
A.N. Belyaev (Saransk, Russia)
E.R. Boyko (Syktyvkar, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
V.E. Zagaynov (Nizhniy Novgorod, Russia)
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (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)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ.....	6
Денисова А.Ю., Мензоров М.В., Керимова С.Ф., Горбунов М.В., Мензоров В.М., Бубас Э.О. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19).....	6
Белозеров Е.С., Хохлов М.П. ПРОБИОТИКИ КАК КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ: ПРЕДПОСЫЛКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ	19
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	37
Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф., Комаров А.С., Мидленко В.И., Мидленко О.В., Исаев Д.Н. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКОГО	37
Столяров С.А., Королева И.А., Трусова Л.А. ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	55
Пономарева Ю.В., Сарбаева Н.Н., Королев М.В., Милякова М.Н., Столяров С.А. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ И ПРИМЕНЕНИЮ НОВЫХ ПРОТЕЗИРУЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ НА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОСНОВЕ ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ СПОСОБОМ IPOM.....	67
Колсанова А.В., Каторкина Е.С., Колсанов А.В., Миннуллина Ф.Ф., Каторкин С.Е., Чемидронов С.Н. ПРОФИЛАКТИКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ И MESH-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ЭКСТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ	78
Антонова А.А., Каширская Е.И., Сопрунова И.В., Макухина Л.П., Яманова Г.А. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА II ТИПА (СИНДРОМ ХАНТЕРА).....	94
БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ	103
Ганина Е.С., Григорьева Ю.В., Корнилов В.Д. ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОННОГО ГЛОМУСА: НОВЫЙ ПОДХОД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ	103
Железнякова О.Е., Слесарева Е.В., Кузнецова Т.И., Слесарева Ю.С., Денисова О.Ф. СИНТЕЗ АНГИОТЕНЗИНОГЕНА В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	110
Елясин П.А., Залавина С.В., Саматова И.М., Овсянко Е.В., Жураковский И.П., Айдагулова С.В. СТЕРЕОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК ПАРЕНХИМЫ И СТРОМЫ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ	121
Гозман Е.С. Т-ЛИМФОЦИТЫ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА ПРИ СЕРОЗНЫХ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ.....	133
Ланичева А.Х., Валеева Р.Р., Семченко В.В. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ P53 И VCL-2 В ГЕПАТОЦИТАХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ БЕДРА.....	141

CONTENTS

REVIEWS	6
Denisova A.Yu., Menzorov M.V., Kerimova S.F., Gorbunov M.V., Menzorov V.M., Bubas E.O. ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)	6
Belozеров E.S., Khokhlov M.P. PROBIOTICS AS A COMPONENT OF PATHOGENETIC THERAPY IN MODERN MEDICINE: BACKGROUND AND PROSPECTS	19
CLINICAL MEDICINE	37
Toneev E.A., Shagdaleev R.F., Komarov A.S., Midlenko V.I., Midlenko O.V., Isaev D.N. PREDICTION OF RESPIRATORY COMPLICATIONS AFTER LUNG RESECTION	37
Stolyarov S.A., Koroleva I.A., Trusova L.A. AN INNOVATIVE APPROACH TO SURGICAL TREATMENT FOR EAR-LY-STAGE BREAST CANCER	55
Ponomareva Yu.V., Sarbaeva N.N., Korolev M.V., Milyakova M.N., Stolyarov S.A. THEORETICAL AND PRACTICAL APPROACHES TO DEVELOPMENT AND APPLICATION OF NEW PROSTHETIC BIO-MATERIALS FOR HERNIOPLASTY WITH IPOM TECHNIQUE	67
Kolsanova A.V., Katorkina E.S., Kolsanov A.V., Minnullina F.F., Katorkin S.E., Chemidronov S.N. PREVENTION OF INTRAOPERATIVE AND MESH-ASSOCIATED COMPLICATIONS AFTER TRANSVAGINAL EXTRAPERITONEAL SURGERY FOR PELVIC ORGAN PROLAPSE	78
Antonova A.A., Kashirskaya E.I., Soprunova I.V., Makukhina L.P., Yamanova G.A. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE 2 (HUNTER SYNDROME): CASE STUDY	94
BIOLOGICAL SCIENCES	103
Ganina E.S., Grigor'eva Yu.V., Kornilov V.D. HISTOLOGICAL STUDY OF THE CAROTID BODY: A NEW ULTRAVIOLET RADIATION METHOD	103
Zheleznyakova O.E., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I., Slesareva Yu.S., Denisova O.F. SYNTHESIS OF ANGIOTENSINOGEN IN LIVER TISSUES IN LONG-TERM ARTERIAL HYPERTENSION	110
Elyasin P.A., Zalavina S.V., Samatova I.M., Ovsyanko E.V., Zhurakovskiy I.P., Aydagulova S.V. STEREOLOGICAL STUDY OF PARENCHYMA AND STROMA CELLS OF THE SMALL INTESTINE OF PREPUBERTAL RATS UNDER HEAVY METAL EXPOSURE	121
Gozman E.S. T-LYMPHOCYTES IN THE GREATER OMENTUM IN SEROUS BORDERLINE OVARIAN TUMORS	133
Lanicheva A.Kh., Valeeva R.R., Semchenko V.V. IMMUNOHISTOCHEMICAL VERIFICATION OF P53 AND BCL-2 EXPRESSION IN RAT LIVER HEPATOCYTES AFTER MECHANICAL THIGH INJURY	141

ОБЗОРЫ

УДК 616-06

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-6-18

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

А.Ю. Денисова ¹, М.В. Мензоров ¹, С.Ф. Керимова ², М.В. Горбунов ¹,
В.М. Мензоров ³, Э.О. Бубас ¹

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

² ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Острое повреждение почек является частым патологическим состоянием, осложняющим течение различных заболеваний и влияющим как на краткосрочный, так и на отдаленный прогноз. У пациентов с инфарктом миокарда неблагоприятная прогностическая роль острого повреждения почек продемонстрирована в значительном числе исследований. Особую актуальность проблема острого повреждения почек приобрела в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), периодические всплески которой отмечаются до сих пор, что связано с очередной мутацией вируса. COVID-19 способен как дестабилизировать течение имеющейся патологии, так и привести к возникновению новых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда. У пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с новой коронавирусной инфекцией ожидается мультипликативный эффект риска развития острого повреждения почек, механизм которого в каждом конкретном случае, вероятно, отличается: COVID-19 может одновременно вести к сочетанию почечных и кардиальных осложнений; острое повреждение почек может развиваться вследствие сердечной недостаточности, прямого повреждения сердца или инфаркта миокарда независимо от новой коронавирусной инфекции. В статье рассмотрены результаты исследований, касающихся взаимосвязи уровня креатинина, почечной дисфункции и риска развития инфаркта миокарда при новой коронавирусной инфекции. Описана патофизиологическая основа кардиоренальных взаимоотношений при COVID-19, характеризующаяся сложностью и уникальностью изменений.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, COVID-19, новая коронавирусная инфекция.

Практические клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП) были сформулированы рабочей группой «Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (KDIGO)) в 2012 г. Они являются актуальными и на сегодняшний день, однако в 2025 г. ожидается их обновление [1]. Действующие Российские рекомендации по ОПП были созданы совместно Научным об-

ществом нефрологов России, Ассоциацией нефрологов России, ассоциацией анестезиологов-реаниматологов России, Национальным обществом специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции в 2020 г. [2]. ОПП в настоящее время диагностируется при наличии одного из следующих критериев: нарастание креатинина в сыворотке крови (Scr) на 0,3 мг/дл и более ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч, нарастание Scr в 1,5 раза и более от исход

ного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут, диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч [1–3].

ОПП является неотъемлемой частью почечного континуума, отражающего взаимосвязи между острым повреждением почек, острой болезнью почек и хронической болезнью почек (ХБП) [4–6]. ОПП и острая болезнь почек определяются в период от начала заболевания до 3 мес., ХБП верифицируется при сохранении нарушений структуры или функции почек в течение 3 и более месяцев [5–7].

Распространенность ОПП в популяции высока и продолжает увеличиваться [8]. По данным крупного метаанализа Ну J. и соавт., частота ОПП в стационарах достигает 22 % [9]. В отделениях интенсивной терапии ОПП может иметь место у 57 % пациентов [10]. Госпитальная летальность при развитии ОПП составляет до 62 % [11]. ОПП ассоциировано с повышением смертности как в госпитальный период, так и после выписки из стационара [12–14].

ОПП осложняет течение многих заболеваний, в т.ч. острого коронарного синдрома (ОКС) [15]. По данным различных источников, ОПП при ОКС встречается у 9–25 % пациентов и ассоциировано с ухудшением краткосрочного и долгосрочного прогнозов [15–18]. Патогенетические особенности ОПП при ОКС многофакторны и включают в себя острую сердечную недостаточность, хирургическое вмешательство на коронарных артериях, воздействие контрастного вещества во время проведения чрескожного коронарного вмешательства, атеросклеротическую эмболию, причем эти механизмы взаимосвязаны между собой [19]. В соответствии с концепцией кардиоренальных синдромов (КРС) при ОКС может иметь место как острый кардиоренальный, так и острый ренокардиальный синдромы [20].

В марте 2020 г. ВОЗ было объявлено о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [21]. COVID-19 является высококонтагиозным респираторным заболеванием, которое вызывается вирусом SARS-CoV-2 [22]. Согласно информационной панели ВОЗ по COVID-19 на конец декабря 2024 г. новая коронавирусная инфекция выявлена у 0,8 млрд

человек в мире, из них 7 млн человек скончалось; в Российской Федерации количество заболевших составило 24,8 млн человек, из которых 404 тыс. умерли [23]. Многообразие клинических проявлений и большое количество органов-мишеней при развитии инфекционного процесса связаны с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2), которые используются вирусом для проникновения в клетки [24–26].

Особого внимания требуют пациенты с сердечно-сосудистой патологией, которые более уязвимы для COVID-19 и чаще могут иметь неблагоприятный прогноз [27]. ОКС является одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений новой коронавирусной инфекции, ассоциированных с высоким риском смерти [28, 29]. В патогенезе и инфаркта миокарда (ИМ), и COVID-19 большую роль играют воспаление, микро- и макротромбозы, что делает коронарную сосудистую систему особенно уязвимой [30]. По данным M. Jafari-Oori и соавт., у пациентов с тяжелой формой COVID-19 частота случаев ИМ составляет 33 %, у умерших пациентов – 56 % [29]. Сочетание ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и COVID-19 ассоциировано со смертностью в 33 % случаев [31].

ОПП является частым осложнением COVID-19 [32]. Согласно американским и европейским исследованиям частота ОПП при COVID-19 (ОПП-C19) превышает 40 % и в ряде случаев достигает 56,9 % [33–35]. Развитие ОПП-C19 ассоциировано с восьмикратным увеличением риска смерти [36]. Согласно данным российских исследователей частота ОПП у пациентов с COVID-19 составляет 21,3 %, при этом чаще имеют место 1-я стадия и догоспитальный вариант ОПП [37]. Патогенез ОПП-C19 включает в себя прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на почки и косвенные механизмы, возникающие в результате системных реакций в ответ на вирусную инфекцию [32]. Также значимую роль играют механизмы, связанные с лечением COVID-19 [32]. Почки служат мишенью при COVID-19 ввиду высокой экспрессии АПФ2 в клетках проксимальных канальцев и подоцитах [38]. Также SARS-CoV-2 эндоцитируется молекулой повреждения почек-1 (KIM-1)

[39]. Провоспалительные цитокины при COVID-19 выступают в роли прямого повреждающего фактора, способствуют развитию ишемической нефропатии, микрососудистой дисфункции и микротромбообразованию [40]. С развитием ОПП-С19 ассоциированы потеря жидкости и гиповолемия, гемодинамическая нестабильность, дыхательная недостаточность с развитием гипоксемии и гиперкапнии у пациентов с тяжелой формой заболевания, применение искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха и экстракорпоральной мембранной оксигенации, использование нефротоксичных антибактериальных и противовирусных препаратов, развитие кардиомиопатии и острого вирусного миокардита [41–45]. Установленными факторами риска развития ОПП-С19 являются высокий уровень С-реактивного белка, потребность в искусственной вентиляции легких, мужской пол, негроидная раса, возраст старше 50 лет, тяжелое течение COVID-19, сахарный диабет, положительный баланс жидкости, сепсис, нефротоксичные препараты, артериальная гипертензия, использование вазопрессорных препаратов, ожирение, застойная сердечная недостаточность, а наиболее значимым фактором была признана ХБП в анамнезе [33, 35, 42, 46–49].

С учетом высокой частоты и неблагоприятной прогностической роли ОПП при COVID-19 и ИМ по отдельности можно предполагать потенцирование неблагоприятных эффектов при сочетании этих заболеваний. Вероятность внелегочных кардиоренальных проявлений при COVID-19 связана с высокой экспрессией АПФ2 одновременно и в сердце, и в почках [50]. Сочетание почечных и кардиальных осложнений, вызванных COVID-19, можно расценивать как вторичный КРС 5-го типа, включающий в себя ряд состояний, затрагивающих как сердце, так и почки и возникших вследствие острых или хронических системных расстройств [51, 52]. С другой стороны, ОПП, вызванное сердечной недостаточностью, прямым повреждением сердца или ИМ, можно классифицировать как КРС 1-го типа [50]. Кроме того, возможно первона-

чальное развитие ОПП, которое может вести к ИМ в рамках острого кардиоренального синдрома (КРС 3-го типа). Все вышеперечисленное позволяет предположить, что механизмы развития КРС в каждом конкретном случае могут отличаться.

Имеются работы, в которых изучалась взаимосвязь между уровнем креатинина и риском развития ИМ и повреждения миокарда при COVID-19. В исследовании M.Y. Henein и соавт. в качестве маркера для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. ИМ, использовался уровень креатинина $\geq 1,25$ мг/дл [53]. M.J. Ababneh и соавт. доказали, что развитие ОПП во время госпитализации по поводу COVID-19 является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку тесно связано с повреждением миокарда и более высокой внутрибольничной смертностью [54]. Представлены отдельные клинические случаи, свидетельствующие о том, что значительное повышение уровня высокочувствительного тропонина является маркером повреждения миокарда, вызванного ОПП на фоне инфекции SARS-CoV-2 [55].

По данным Североамериканского регистра пациентов с инфарктом миокарда, вызванным COVID-19 (The North American COVID-19 STEMI Registry (NACMI)), который включил 474 пациента, была разработана универсальная шкала оценки риска внутрибольничной смерти, определяющая почечную дисфункцию как важную клиническую детерминанту [30].

В исследовании M. Rashid и соавт. у пациентов с ОКС в сочетании с COVID-19 значимыми независимыми факторами риска неблагоприятного исхода и 30-дневной смертности были признаны повышенный уровень креатинина и пикового тропонина, тахикардия, систолическая дисфункция левого желудочка и прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II [56]. Близкие данные получены в небольшом ретроспективном анализе H. Tavolipnejad и соавт., где маркеры снижения функции почек (мочевина и соотношение азота мочевины крови к креатинину) были связаны со смертностью при сочетании ИМ и COVID-19 [57].

С мая 2023 г. ВОЗ объявила о переходе к долгосрочному мониторингу и ведению COVID-19 [58]. SARS-CoV-2, накапливая различные мутации в геноме, постоянно меняется, в связи с чем ожидается появление его новых вариантов, что подчеркивает целесообразность постоянного обновления научных представлений о COVID-19 и состояниях, осложняющих его течение [59]. Существует необходимость изучения частоты острого повреждения почек, его тяжести, фенотипов, исходов у пациентов с сочетанием COVID-19 и

ИМ. Повышение осведомленности среди практикующих кардиологов о потенциальных неблагоприятных исходах и прогностической роли ОПП у пациентов с ИМ и COVID-19 имеет большое значение, поскольку большинство больных не будет проконсультировано врачом-нефрологом. Необходимо разрабатывать методы прогнозирования ОПП и идентифицировать группы высокого риска развития данного осложнения для своевременного начала профилактических и лечебных мероприятий и улучшения исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Мензоров М.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Мензоров М.В.,

Денисова А.Ю., Керимова С.Ф., Горбунов М.В., Мензоров В.М., Бубас Э.О.

Анализ и интерпретация данных: Мензоров М.В., Денисова А.Ю., Керимова С.Ф.,

Горбунов М.В., Мензоров В.М., Бубас Э.О.

Написание и редактирование текста: Мензоров М.В., Денисова А.Ю.

Литература

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2 (6): 1–138.
2. Острое повреждение почек (ОПП): клинические рекомендации; 2020. URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (дата обращения: 07.12.2024).
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.И., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. *Нефрология.* 2016; 20 (1): 79–104.
4. Chawla L.S., Bellomo R., Bihorac A., Goldstein S.L., Siew E.D., Bagshaw S.M., Bittleman D., Cruz D., Endre Z., Fitzgerald R.L., Forni L., Kane-Gill S.L., Hoste E., Koyner J., Liu K.D., Macedo E., Mehta R., Murray P., Nadim M., Ostermann M., Palevsky P.M., Pannu N., Rosner M., Wald R., Zarbock A., Ronco C., Kellum J.A. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13 (4): 241–257.
5. Шутков А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. Современная концепция – почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек). *Архив внутренней медицины.* 2021; 11 (2): 94–97.
6. Шутков А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. Почечный континуум: проблемы классификации. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 1: 43–49.
7. Сахаров В.С., Мензоров М.В., Денисова А.Ю., Керимова С.Ф., Матюшина В.В. Концепция острой болезни почек и ее место в почечном континууме. *Казанский медицинский журнал.* 2024; 105 (6): 994–1002.
8. Realista S. Acute Kidney Injury in the Inpatient and Outpatient Setting. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2022; 34 (4): 431–441.
9. Hu J., Chen R., Liu S., Yu X., Zou J., Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30 (1): 82–89.

10. Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R., Cely C.M., Colman R., Cruz D.N., Edipidis K., Forni L.G., Gomersall C.D., Govil D., Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Joannidis M., Korhonen A.M., Lavrentieva A., Mehta R.L., Palevsky P., Roessler E., Ronco C., Uchino S., Vazquez J.A., Vidal Andrade E., Webb S., Kellum J.A. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (8): 1411–1423.
11. Lee H.J., Son Y.J. Factors Associated with In-Hospital Mortality after Continuous Renal Replacement Therapy for Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (23): 8781.
12. Valle J.A., McCoy L.A., Maddox T.M., Rumsfeld J.S., Ho P.M., Casserly I.P., Nallamothu B.K., Roe M.T., Tsai T.T., Messenger J.C. Longitudinal Risk of Adverse Events in Patients With Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10 (4): e004439.
13. Arias-Cabrales C., Rodríguez E., Bermejo S., Sierra A., Burbulla C., Barrios C., Soler M.J., Pascual J. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22 (1): 61–67.
14. Tandon P., James M.T., Abraldes J.G., Karvellas C.J., Ye F., Pannu N. Relevance of New Definitions to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0160394.
15. Parikh C.R. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008; 9: 987-995.
16. Мухин Н.А., Мусеев В.С., Кобалава Ж.Д., Мусеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер. архив.* 2004; 6: 39–46.
17. Toso A., Servi S.D., Leoncini M., Morici N., Murena E., Antonicelli R., Cavallini C., Petronio A.S., Steffenino G., Piscione F., Bellandi F., Savonitto S. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: Insights From the Italian Elderly: ACS Study. *Angiology.* 2015; 66 (9): 826–830.
18. Мензоров М.В., Шутков А.М., Ларионова Н.В., Страхов А.А., Серова Д.В. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология.* 2016; 56 (9): 15–20.
19. Zhang Y.F., Liu D.D., Zhou Y., Lou J.Z. Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention: Pathophysiologies, Risk Factors, and Preventive Measures. *Cardiology.* 2021; 146 (6): 678–689.
20. Мензоров М.В., Шутков А.М., Сахаров В.С., Кабанова В.Н. Острое повреждение почек при остром коронарном синдроме. *Казанский медицинский журнал.* 2022; 103 (5): 797–806.
21. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. World Health Organization; 2020. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (дата обращения: 07.12.2024).
22. Chung Y.S., Lam C.Y., Tan P.H., Tsang H.F., Wong S.C. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (15): 8155.
23. WHO COVID-19 dashboards. World Health Organization. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (дата обращения: 02.01.2025).
24. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41 (12): 1100–1115.
25. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.
26. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1716.
27. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371.

28. Akinrinmade A.O., Obitulata-Ugwu V.O., Obijiofor N.B., Victor F., Chive M., Marwizi F.M., Odion-Omonhimin L.O., Obasi N.B. COVID-19 and Acute Coronary Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2022; 14 (9): e29747.
29. Jafari-Oori M., Moradian S.T., Ebadi A., Jafari M., Dehi M. Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: An umbrella meta-analysis study. *Heart Lung*. 2022; 52: 136–145.
30. Dehghani P., Schmidt C.W., Garcia S., Okeson B., Grines C.L., Singh A., Patel R., Wiley J., Htun W.W., Nayak K.R., Alraies M.C., Ghasemzadeh N., Davidson L.J., Acharya D., Stone J., Alyousef T., Case B.C., Dai X., Hafiz A.M., Madan M., Jaffer F.A., Shavadia J.S., Garberich R., Bagai A., Singh J., Aronow H.D., Mercado N., Henry T.D. North American COVID-19 Myocardial Infarction (NACMI) Risk Score for Prediction of In-Hospital Mortality. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022; 1 (5): 100404.
31. Garcia S., Dehghani P., Grines C., Davidson L., Nayak K.R., Saw J., Waksman R., Blair J., Akshay B., Garberich R., Schmidt C., Ly H.Q., Sharkey S., Mercado N., Alfonso C.E., Misumida N., Acharya D., Madan M., Hafiz A.M., Javed N., Shavadia J., Stone J., Alraies M.C., Htun W., Downey W., Bergmark B.A., Ebinger J., Alyousef T., Khalili H., Hwang C.W., Purow J., Llanos A., McGrath B., Tannenbaum M., Resar J., Bagur R., Cox-Alomar P., Stefanescu Schmidt A.C., Cilia L.A., Jaffer F.A., Ghara-cholou M., Salinger M., Case B., Kabour A., Dai X., Elkhateeb O., Kobayashi T., Kim H.H., Roumia M., Aguirre F.V., Rade J., Chong A.Y., Hall H.M., Amlani S., Bagherli A., Patel R., Wood D.A., Welt F.G., Giri J., Mahmud E., Henry T.D. Initial Findings From the North American COVID-19 Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77 (16): 1994–2003.
32. Legrand M., Bell S., Forni L., Joannidis M., Koyner J.L., Liu K., Cantaluppi V. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17 (11): 751–764.
33. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., Sharma P., Shah H.H., Barnett R.L., Hazzan A.D., Fishbane S., Jhaveri K.D. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 209–218.
34. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059.
35. Fisher M., Neugarten J., Bellin E., Yunes M., Stahl L., Johns T.S., Abramowitz M.K., Levy R., Kumar N., Mokrzycki M.H., Coco M., Dominguez M., Prudhvi K., Golestaneh L. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (9): 2145–2157.
36. Xu H., Garcia-Ptacek S., Annetorp M., Bruchfeld A., Cederholm T., Johnson P., Kivipelto M., Metzner C., Religa D., Eriksdotter M. Acute kidney injury and mortality risk in older adults with COVID-19. *J Nephrol*. 2021; 34 (2): 295–304.
37. Сакаева Э.Р., Шутков А.М., Ефремова Е.В., Попондополо И.О. Острое повреждение почек у пациентов с COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 49–57.
38. Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Zhang J., Yang H., Tan Y., Wang H., Wang C., Liu L., Liu Y., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Hou X., Ren L., Wu Y., Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 2506.
39. Habeichi N.J., Amin G., Lakkis B., Kataya R., Mericskay M., Booz G.W., Zouein F.A. Potential Alternative Receptors for SARS-CoV-2-Induced Kidney Damage: TLR-4, KIM-1/TIM-1, and CD147. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (1): 8.
40. Cantaluppi V., Quercia A.D., Dellepiane S., Ferrario S., Camussi G., Biancone L. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2014; 29: 2004–2011.
41. Domenech P., Perez T., Saldarini A., Uad P., Musso C.G. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49 (7): 1211–1215.
42. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16 (6): 308–310.
43. Sang L., Chen S., Zheng X., Guan W., Zhang Z., Liang W., Zhong M., Jiang L., Pan C., Zhang W., Xia J., Chen N., Wu W., Wu H., Xu Y., Liu X., Liu X., He J., Li S., Zhang D., Zhong N., Li Y. The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in severe and critically ill patients with COVID-19 in mainland China: a retrospective study. *BMC Pulm. Med*. 2020; 20: 290.

44. Shaefi S., Brenner S.K., Gupta S., O'Gara B.P., Krajewski M.L., Charytan D.M., Chaudhry S., Mirza S.H., Peev V., Anderson M., Bansal A., Hayek S.S., Srivastava A., Mathews K.S., Johns T.S., Leonberg-Yoo A., Green A., Arunthamkun J., Wille K.M., Shaukat T., Singh H., Admon A.J., Semler M.W., Hernán M.A., Mueller A.L., Wang W., Leaf D.E. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 208–221.
45. Husain-Syed F., Slutsky A.S., Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194 (4): 402–414.
46. Russo E., Esposito P., Taramasso L., Magnasco L., Saio M., Briano F., Russo C., Dettori S., Vena A., Di Biagio A., Garibotto G., Bassetti M., Viazzi F. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. *J. Nephrol.* 2021; 34: 173–183.
47. Casas-Aparicio G.A., León-Rodríguez I., Alvarado-de la Barrera C., González-Navarro M., Peralta-Prado A.B., Luna-Villalobos Y., Velasco-Morales A., Calderón-Dávila N., Ormsby C.E., Ávila-Ríos S. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One.* 2021; 16 (2): e0246595.
48. Zhang J., Pang Q., Zhou T., Meng J., Dong X., Wang Z., Zhang A. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023; 45(1): 2170809.
49. Gupta S., Coca S.G., Chan L., Melamed M.L., Brenner S.K., Hayek S.S., Sutherland A., Puri S., Srivastava A., Leonberg-Yoo A., Shehata A.M., Flythe J.E., Rashidi A., Schenck E.J., Goyal N., Hedayati S.S., Dy R., Bansal A., Athavale A., Nguyen H.B., Vijayan A., Charytan D.M., Schulze C.E., Joo M.J., Friedman A.N., Zhang J., Sosa M.A., Judd E., Velez J.C.Q., Mallappallil M., Redfern R.E., Bansal A.D., Neyra J.A., Liu K.D., Renaghan A.D., Christov M., Molnar M.Z., Sharma S., Kamal O., Boateng J.O., Short S.A.P., Admon A.J., Sise M.E., Wang W., Parikh C.R., Leaf D.E. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32: 161–176.
50. Guven G., Ince C., Topeli A., Caliskan K. Cardio-Pulmonary-Renal Consequences of Severe COVID-19. *Cardiorenal Med.* 2021; 11 (3): 133–139.
51. Apetrii M., Enache S., Siriopol D., Burlacu A., Kanbay A., Kanbay M., Scripcariu D., Covic A. A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. *Clin Kidney J.* 2020; 13 (3): 291–296.
52. Kumar U., Wettersten N., Garimella P.S. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2019; 37 (3): 251–265.
53. Henein M.Y., Mandoli G.E., Pastore M.C., Ghionzoli N., Hasson F., Nisar M.K., Islam M., Bandera F., Marrocco-Trischitta M.M., Baroni I., Malagoli A., Rossi L., Biagi A., Citro R., Ciccarelli M., Silverio A., Biagioni G., Moutiris J.A., Vancheri F., Mazzola G., Geraci G., Thomas L., Altman M., Pernow J., Ahmed M., Santoro C., Esposito R., Casas G., Fernández-Galera R., Gonzalez M., Rodriguez Palomares J., Bytyçi I., Dini F.L., Cameli P., Franchi F., Bajraktari G., Badano L.P., Cameli M. Biomarkers Predict In-Hospital Major Adverse Cardiac Events in COVID-19 Patients: A Multicenter International Study. *J Clin Med.* 2021; 10(24): 5863.
54. Ababneh M.J., Al-Kasasbeh A., Jarrah M., Malkawi L., Sanduka O., Smadi A.M., Smadi M.M. Myocardial injury and its correlation to mortality in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1039655.
55. Ștefan M.F., Magda Ș.L., Vinereanu D. COVID-19 presented as acute kidney injury with secondary myocardial damage. *J Infect Public Health.* 2021; 14 (3): 371–373.
56. Rashid M., Wu J., Timmis A., Curzen N., Clarke S., Zaman A., Nolan J., Shoaib A., Mohamed M.O., de Belder M.A., Deanfield J., Gale C.P., Mamas M.A. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: A multisource electronic healthcare records study from England. *J Intern Med.* 2021; 290 (1): 88–100.
57. Tavolinejad H., Hosseini K., Sadeghian S., Pourhosseini H., Lotfi-Tokaldany M., Masoudkabir F., Sattartabar B., Masoudi M., Shafiee A., Badalabadi R.M., Pashang M., Aein A., Tajdini M. Clinical implications and indicators of mortality among patients hospitalized with concurrent COVID-19 and myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2021; 49 (4): 293–302.
58. World Health Organization Statement on the Fifteenth Meeting of the IHR Emergency Committee on the COVID-19 Pandemic. World Health Organization; 2023. URL: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (дата обращения: 26.11.2024).

59. Centers for Disease Control and Prevention CDC COVID Data Tracker. Centers for Disease Control and Prevention; 2024. URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportion> (дата обращения: 26.11.2024).

Поступила в редакцию 16.01.2025; принята 20.02.2025.

Авторский коллектив

Денисова Анна Юрьевна – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sve2118@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0974-5407>.

Мензоров Максим Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6000-4850>.

Керимова Сабина Фаиговна – врач-кардиолог отделения кардиохирургии и нарушений ритма сердца, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; e-mail: sabina-kerimova-98@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-0005-4574>.

Горбунов Максим Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: maksyagor@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-7194-7350>.

Мензоров Виктор Максимович – клинический ординатор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: menzorov73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2981-4699>.

Бубас Эмма Олеговна – студентка медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: emmabubas@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8636-6508>.

Образец цитирования

Денисова А.Ю., Мензоров М.В., Керимова С.Ф., Горбунов М.В., Мензоров В.М., Бубас Э.О. Острое повреждение почек у пациентов с инфарктом миокарда в сочетании с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 6–18. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-6-18.

ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

A.Yu. Denisova ¹, M.V. Menzorov ¹, S.F. Kerimova ², M.V. Gorbunov ¹,
V.M. Menzorov ³, E.O. Bubas ¹

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

³ Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

Acute kidney injury is a common pathological condition that complicates various diseases and affects both the short-term and long-term prognosis. There is ample research which testifies the unfavorable prognostic role of acute kidney injury in patients with myocardial infarction. The problem of acute kidney injury has become especially relevant during the COVID-19 pandemic, periodic outbreaks of which associated with

new virus mutation are still observed. COVID-19 can both destabilize the existing pathology and lead to the development of new diseases, including myocardial infarction. In patients with myocardial infarction and COVID-19, a multiplicative risk effect of getting acute kidney injury is expected, the mechanism of which is likely to be different in each particular case: COVID-19 can simultaneously lead to a combination of renal and cardiac complications; acute kidney injury can develop due to heart failure, direct heart injury or myocardial infarction regardless of the new coronavirus infection. The article reviews the studies on the correlation between creatinine levels, renal dysfunction and the risk of myocardial infarction in COVID-19 patients. The authors describe the pathophysiological basis of cardiorenal correlation in COVID-19, which is characterized by the complexity and uniqueness of changes.

Key words: acute kidney injury, acute coronary syndrome, myocardial infarction, COVID-19, new coronavirus infection.

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

Author contributions

Research concept and design: Menzorov M.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Menzorov M.V.,

Denisova A.Yu., Kerimova S.F., Gorbunov M.V., Menzorov V.M., Bubas E.O.

Data analysis and interpretation: Menzorov M.V., Denisova A.Yu., Kerimova S.F.,

Gorbunov M.V., Menzorov V.M., Bubas E.O.

Text writing and editing: Menzorov M.V., Denisova A.Yu.

References

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *Kidney inter. Suppl.* 2012; 2 (6): 1–138.
2. *Ostroie povrezhdenie pochk (OPP): klinicheskie rekomendatsii*; 2020 [Acute kidney injury (AKI): Clinical guidelines]. Available at: https://rusnephrology.org/wp-116content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (accessed: December 07, 2024) (in Russian).
3. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G., Kucher A.G., Esayan A.M. Natsional'nye rekomendatsii. Ostroe povrezhdenie pochk: osnovnye printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii [National guidelines. Acute kidney injury: Fundamentals of diagnosis, prevention and therapy]. *Nefrologiya*. 2016; 20 (1): 79–104 (in Russian).
4. Chawla L.S., Bellomo R., Bihorac A., Goldstein S.L., Siew E.D., Bagshaw S.M., Bittleman D., Cruz D., Endre Z., Fitzgerald R.L., Forni L., Kane-Gill S.L., Hoste E., Koyner J., Liu K.D., Macedo E., Mehta R., Murray P., Nadim M., Ostermann M., Palevsky P.M., Pannu N., Rosner M., Wald R., Zarbock A., Ronco C., Kellum J.A. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13 (4): 241–257.
5. Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V. Sovremennaya kontseptsiya – pochechnyy kontinuum (ostroie povrezhdenie pochk, ostraya bolezni' pochk, khronicheskaya bolezni' pochk) [Modern concept – renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease)]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2021; 11 (2): 94–97 (in Russian).
6. Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V. Pochechnyy kontinuum: problemy klassifikatsii [Renal continuum: classification problems]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 1: 43–49 (in Russian).
7. Sakharov V.S., Menzorov M.V., Denisova A.Yu., Kerimova S.F., Matyushina V.V. Kontseptsiya ostroy bolezni pochk i ee mesto v pochechnom kontinuu [The concept of acute kidney disease and its place in the renal continuum]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2024; 105 (6): 994–1002 (in Russian).
8. Realista S. Acute Kidney Injury in the Inpatient and Outpatient Setting. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2022; 34 (4): 431–441.
9. Hu J., Chen R., Liu S., Yu X., Zou J., Ding X. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30 (1): 82–89.

10. Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R., Cely C.M., Colman R., Cruz D.N., Edipidis K., Forni L.G., Gomersall C.D., Govil D., Honoré P.M., Joannes-Boyau O., Joannidis M., Korhonen A.M., Lavrentieva A., Mehta R.L., Palevsky P., Roessler E., Ronco C., Uchino S., Vazquez J.A., Vidal Andrade E., Webb S., Kellum J.A. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (8): 1411–1423.
11. Lee H.J., Son Y.J. Factors Associated with In-Hospital Mortality after Continuous Renal Replacement Therapy for Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (23): 8781.
12. Valle J.A., McCoy L.A., Maddox T.M., Rumsfeld J.S., Ho P.M., Casserly I.P., Nallamothu B.K., Ro M.T., Tsai T.T., Messenger J.C. Longitudinal Risk of Adverse Events in Patients With Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10 (4): e004439.
13. Arias-Cabrales C., Rodríguez E., Bermejo S., Sierra A., Burballa C., Barrios C., Soler M.J., Pascual J. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22 (1): 61–67.
14. Tandon P., James M.T., Abinales J.G., Karvellas C.J., Ye F., Pannu N. Relevance of New Definitions to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0160394.
15. Parikh C.R. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008; 9: 987–995.
16. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Moiseev S.V., Fomin V.V. Kardiorenal'nye vzaimodeystviya: klinicheskoe znachenie i rol' v patogeneze zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy i pochek [Cardiorenal interactions: Clinical significance and role in the pathogenesis of cardiovascular and renal diseases]. *Ter arkhiv.* 2004; 6: 39–46 (in Russian).
17. Toso A., Servi S.D., Leoncini M., Morici N., Murena E., Antonicelli R., Cavallini C., Petronio A.S., Steffenino G., Piscione F., Bellandi F., Savonitto S. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: Insights From the Italian Elderly: ACS Study. *Angiology.* 2015; 66 (9): 826–830.
18. Menzorov M.V., Shutov A.M., Larionova N.V., Strakhov A.A., Serova D.V. Prognosticheskoe znachenie eritropoetina u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Prognostic value of erythropoietin in patients with acute coronary syndrome]. *Kardiologiya.* 2016; 56 (9): 15–20 (in Russian).
19. Zhang Y.F., Liu D.D., Zhou Y., Lou J.Z. Acute Kidney Injury in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention: Pathophysiologies, Risk Factors, and Preventive Measures. *Cardiology.* 2021; 146 (6): 678–689.
20. Menzorov M.V., Shutov A.M., Sakharov V.S., Kabanova V.N. Ostroe povrezhdenie pochek pri ostrym koronarnom sindrome [Acute kidney injury in acute coronary syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2022; 103 (5): 797–806 (in Russian).
21. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed: December 07, 2024).
22. Chung Y.S., Lam C.Y., Tan P.H., Tsang H.F., Wong S.C. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (15): 8155.
23. WHO COVID-19 dashboards. World Health Organization. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (accessed: January 02, 2025).
24. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41 (12): 1100–1115.
25. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.
26. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1716.
27. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M.,

- Parikh S.A. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (18): 2352–2371.
28. Akinrinmade A.O., Obitulata-Ugwu V.O., Obijiofor N.B., Victor F., Chive M., Marwizi F.M., Odion-Omonhimin L.O., Obasi N.B. COVID-19 and Acute Coronary Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2022; 14 (9): e29747.
29. Jafari-Oori M., Moradian S.T., Ebadi A., Jafari M., Dehi M. Incidence of cardiac complications following COVID-19 infection: An umbrella meta-analysis study. *Heart Lung*. 2022; 52: 136–145.
30. Dehghani P., Schmidt C.W., Garcia S., Okeson B., Grines C.L., Singh A., Patel R., Wiley J., Htun W.W., Nayak K.R., Alraies M.C., Ghasemzadeh N., Davidson L.J., Acharya D., Stone J., Alyousef T., Case B.C., Dai X., Hafiz A.M., Madan M., Jaffer F.A., Shavadia J.S., Garberich R., Bagai A., Singh J., Aronow H.D., Mercado N., Henry T.D. North American COVID-19 Myocardial Infarction (NACMI) Risk Score for Prediction of In-Hospital Mortality. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022; 1 (5): 100404.
31. Garcia S., Dehghani P., Grines C., Davidson L., Nayak K.R., Saw J., Waksman R., Blair J., Akshay B., Garberich R., Schmidt C., Ly H.Q., Sharkey S., Mercado N., Alfonso C.E., Misumida N., Acharya D., Madan M., Hafiz A.M., Javed N., Shavadia J., Stone J., Alraies M.C., Htun W., Downey W., Bergmark B.A., Ebinger J., Alyousef T., Khalili H., Hwang C.W., Purow J., Llanos A., McGrath B., Tannenbaum M., Resar J., Bagur R., Cox-Alomar P., Stefanescu Schmidt A.C., Cilia L.A., Jaffer F.A., Ghara-cholou M., Salinger M., Case B., Kabour A., Dai X., Elkhateeb O., Kobayashi T., Kim H.H., Roumia M., Aguirre F.V., Rade J., Chong A.Y., Hall H.M., Amlani S., Bagherli A., Patel R., Wood D.A., Welt F.G., Giri J., Mahmud E., Henry T.D. Initial Findings From the North American COVID-19 Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77 (16): 1994–2003.
32. Legrand M., Bell S., Forni L., Joannidis M., Koyner J.L., Liu K., Cantaluppi V. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17 (11): 751–764.
33. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W., Sharma P., Shah H.H., Barnett R.L., Hazzan A.D., Fishbane S., Jhaveri K.D. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 209–218.
34. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059.
35. Fisher M., Neugarten J., Bellin E., Yunes M., Stahl L., Johns T.S., Abramowitz M.K., Levy R., Kumar N., Mokrzycki M.H., Coco M., Dominguez M., Prudhvi K., Golestaneh L. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (9): 2145–2157.
36. Xu H., Garcia-Ptacek S., Annetorp M., Bruchfeld A., Cederholm T., Johnson P., Kivipelto M., Metzner C., Religa D., Eriksdotter M. Acute kidney injury and mortality risk in older adults with COVID-19. *J Nephrol*. 2021; 34 (2): 295–304.
37. Sakaeva E.R., Shutov A.M., Efremova E.V., Popondopolo I.O. Ostroe povrezhdenie pochek u patsientov s COVID-19 [Acute kidney injury in patients with COVID-19]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 4: 49–57 (in Russian).
38. Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Zhang J., Yang H., Tan Y., Wang H., Wang C., Liu L., Liu Y., Liu Y., Wang G., Yuan Z., Hou X., Ren L., Wu Y., Chen Y. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 2506.
39. Habeichi N.J., Amin G., Lakkis B., Kataya R., Mericskay M., Booz G.W., Zouein F.A. Potential Alternative Receptors for SARS-CoV-2-Induced Kidney Damage: TLR-4, KIM-1/TIM-1, and CD147. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (1): 8.
40. Cantaluppi V., Quercia A.D., Dellepiane S., Ferrario S., Camussi G., Biancone L. Interaction between systemic inflammation and renal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transpl*. 2014; 29: 2004–2011.
41. Domenech P., Perez T., Saldarini A., Uad P., Musso C.G. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49 (7): 1211–1215.
42. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16 (6): 308–310.
43. Sang L., Chen S., Zheng X., Guan W., Zhang Z., Liang W., Zhong M., Jiang L., Pan C., Zhang W., Xia J., Chen N., Wu W., Wu H., Xu Y., Liu X., Liu X., He J., Li S., Zhang D., Zhong N., Li Y. The incidence,

- risk factors and prognosis of acute kidney injury in severe and critically ill patients with COVID-19 in mainland China: a retrospective study. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20: 290.
44. Shaefi S., Brenner S.K., Gupta S., O'Gara B.P., Krajewski M.L., Charytan D.M., Chaudhry S., Mirza S.H., Peev V., Anderson M., Bansal A., Hayek S.S., Srivastava A., Mathews K.S., Johns T.S., Leonberg-Yoo A., Green A., Arunthamkun J., Wille K.M., Shaukat T., Singh H., Admon A.J., Semler M.W., Hernán M.A., Mueller A.L., Wang W., Leaf D.E. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 208–221.
45. Husain-Syed F., Slutsky A.S., Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194 (4): 402–414.
46. Russo E., Esposito P., Taramasso L., Magnasco L., Saio M., Briano F., Russo C., Dettori S., Vena A., Di Biagio A., Garibotto G., Bassetti M., Viazzi F. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. *J. Nephrol.* 2021; 34: 173–183.
47. Casas-Aparicio G.A., León-Rodríguez I., Alvarado-de la Barrera C., González-Navarro M., Peralta-Prado A.B., Luna-Villalobos Y., Velasco-Morales A., Calderón-Dávila N., Ormsby C.E., Ávila-Ríos S. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One.* 2021; 16 (2): e0246595.
48. Zhang J., Pang Q., Zhou T., Meng J., Dong X., Wang Z., Zhang A. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023; 45(1): 2170809.
49. Gupta S., Coca S.G., Chan L., Melamed M.L., Brenner S.K., Hayek S.S., Sutherland A., Puri S., Srivastava A., Leonberg-Yoo A., Shehata A.M., Flythe J.E., Rashidi A., Schenck E.J., Goyal N., He-dayati S.S., Dy R., Bansal A., Athavale A., Nguyen H.B., Vijayan A., Charytan D.M., Schulze C.E., Joo M.J., Friedman A.N., Zhang J., Sosa M.A., Judd E., Velez J.C.Q., Mallappallil M., Redfern R.E., Bansal A.D., Neyra J.A., Liu K.D., Renaghan A.D., Christov M., Molnar M.Z., Sharma S., Kamal O., Boateng J.O., Short S.A.P., Admon A.J., Sise M.E., Wang W., Parikh C.R., Leaf D.E. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 32: 161–176.
50. Guven G., Ince C., Topeli A., Caliskan K. Cardio-Pulmonary-Renal Consequences of Severe COVID-19. *Cardiorenal Med.* 2021; 11 (3): 133–139.
51. Apetrii M., Enache S., Sîriopol D., Burlacu A., Kanbay A., Kanbay M., Scripcariu D., Covic A. A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. *Clin Kidney J.* 2020; 13 (3): 291–296.
52. Kumar U., Wettersten N., Garimella P.S. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2019; 37 (3): 251–265.
53. Henein M.Y., Mandoli G.E., Pastore M.C., Ghionzoli N., Hasson F., Nisar M.K., Islam M., Bandera F., Marrocco-Trischitta M.M., Baroni I., Malagoli A., Rossi L., Biagi A., Citro R., Ciccarelli M., Silverio A., Biagioni G., Moutiris J.A., Vancheri F., Mazzola G., Geraci G., Thomas L., Altman M., Pernow J., Ahmed M., Santoro C., Esposito R., Casas G., Fernández-Galera R., Gonzalez M., Rodriguez Palomares J., Bytyçi I., Dini F.L., Cameli P., Franchi F., Bajraktari G., Badano L.P., Cameli M. Biomarkers Predict In-Hospital Major Adverse Cardiac Events in COVID-19 Patients: A Multicenter International Study. *J Clin Med.* 2021; 10(24): 5863.
54. Ababneh M.J., Al-Kasasbeh A., Jarrah M., Malkawi L., Sanduka O., Smadi A.M., Smadi M.M. Myocardial injury and its correlation to mortality in hospitalized COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1039655.
55. Ștefan M.F., Magda Ș.L., Vinereanu D. COVID-19 presented as acute kidney injury with secondary myocardial damage. *J Infect Public Health.* 2021; 14 (3): 371–373.
56. Rashid M., Wu J., Timmis A., Curzen N., Clarke S., Zaman A., Nolan J., Shoaib A., Mohamed M.O., de Belder M.A., Deanfield J., Gale C.P., Mamas M.A. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: A multisource electronic healthcare records study from England. *J Intern Med.* 2021; 290 (1): 88–100.
57. Tavolinejad H., Hosseini K., Sadeghian S., Pourhosseini H., Lotfi-Tokaldany M., Masoudkabar F., Sattartabar B., Masoudi M., Shafiee A., Badalabadi R.M., Pashang M., Aein A., Tajdini M. Clinical implications and indicators of mortality among patients hospitalized with concurrent COVID-19 and myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2021; 49 (4): 293–302.
58. World Health Organization Statement on the Fifteenth Meeting of the IHR Emergency Committee on the COVID-19 Pandemic. World Health Organization; 2023. Available at: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic) (accessed: November 26, 2024).

59. Centers for Disease Control and Prevention CDC COVID Data Tracker. Centers for Disease Control and Prevention; 2024. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportion> (accessed: November 26, 2024).

Received January 16, 2025; accepted February 20, 2025.

Information about the authors

Denisova Anna Yur'evna, Postgraduate Student, Department of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: sve2118@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0974-5407>.

Menzorov Maksim Vital'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: menzorov.m.v@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6000-4850>.

Kerimova Sabina Faigovna, Cardiologist, Department of Cardiac Surgery and Heart Rhythm Disorders, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala St., 7; e-mail: sabina-kerimova-98@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-0005-4574>.

Gorbunov Maksim Vasil'evich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Public Health and Healthcare, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: maksyagor@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-7194-7350>

Menzorov Viktor Maksimovich, Clinical Resident, Chair of Propaedeutic Therapy with a Course in Cardiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: menzorov73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2981-4699>.

Bubas Emma Olegovna, Student, Department of Medicine, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: emma-bubas@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8636-6508>.

For citation

Denisova A.Yu., Menzorov M.V., Kerimova S.F., Gorbunov M.V., Menzorov V.M., Bubas E.O. Ostroe povrezhdenie pochetk u patsientov s infarktom miokarda v sochetanii s novoy koronavirusnoy infektsiey (COVID-19) [Acute kidney injury in patients with myocardial infarction and new coronavirus infection (COVID-19)]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 2: 6–18. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-6-18 (in Russian).

УДК 615.331

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-19-36

ПРОБИОТИКИ КАК КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ: ПРЕДПОСЫЛКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.С. Белозеров ¹, М.П. Хохлов ²

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Организм человека можно рассматривать как совокупность клеток собственно тела и клеток микробиоты, соотношение которых составляет 1:1,3. Микробиом каждого человека уникален, у одного человека на разных участках тела колонии микроорганизмов отличаются друг от друга. Ведущую роль в микробиоме человека играет микробиота кишечника. Так, жизнедеятельность бактерий является определяющим фактором метаболизма желудочно-кишечного тракта, состояния иммунитета. С дисбиозом кишечника сопряжено развитие некоторых заболеваний (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь и др.).

Цель настоящей работы – анализ научной литературы, касающейся роли микробиоты в жизнедеятельности человека и применения микроорганизмов в патогенетической терапии.

Для поиска источников информации использовались электронные библиотеки Pubmed, eLIBRARY, CyberLeninka.

Пробиотики оказывают иммуномодулирующее и антиоксидантное действие, а также способствуют продуцированию бактерицидных веществ. К возможностям современной пробиотической терапии относятся оптимизация гомеостаза, лечение острых кишечных заболеваний, повышение иммунотолерантности, нивелирование побочных действий химиотерапии, стресс-протекция. Для коррекции микробиома в последние годы, кроме пробиотиков, начали применяться новые группы препаратов: пребиотики (содержат вещества, стимулирующие рост полезных бактерий в кишечнике), синбиотики (комбинация про- и пребиотиков) и метабиотики (содержат продукты метаболизма и структурные компоненты пробиотических микроорганизмов). К перспективным направлениям развития пробиотической медицины относятся таргетная терапия, применение факторов микробного антагонизма, препаратов на основе антисмысловых РНК с искусственными фрагментами и др.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, синбиотики, метабиотики, микробиота, микробиом, пробиотическая терапия.

В конце своего доклада на Международной конференции «Антимикробная терапия» президент Международного общества по химиотерапии профессор Жан-Клод Пешере сказал: «Настоящие хозяева Земли – бактерии, а не люди!» [1]. Эти слова невольно напомнили цитату Нильса Бора по поводу одной высказанной идеи: «Ваша идея, конечно, безумна. Весь вопрос в том, достаточно ли она безумна, чтобы оказаться верной» [2].

Общепризнанным является факт, что первыми представителями жизни на нашей планете были микроорганизмы. Американский

физик, профессор Пол Дэвис предположил, что 3 млрд лет назад первые микробы с обломками метеорита попали на Землю. Таким образом, человечество можно назвать результатом эволюции исходных представителей жизни – микробов или вирусов.

Согласно метаанализу I.A. Hatton et al. организм взрослого человека состоит из 28–36 трлн клеток, при этом число бактерий, входящих в биом человека, еще больше: соотношение первых и вторых достигает 1:1,3. Таким образом, человека можно рассматривать как суперорганизм, представляющий собой совокупность

собственно тела и микробов, или своеобразный инкубатор, в котором бактериям удобно размножаться и совершенствоваться [3].

Установлено, что человеческий организм не просто функционально взаимосвязан с населяющими его микробами – эта взаимосвязь обеспечивает жизнь как человека, так и микробов. Микробная часть человека – микробиом – представляет собой совокупность генов микробных популяций человека, которые включают в себя, кроме бактерий, грибы, вирусы, простейшие и продуцируемые ими метаболиты, слизь (муцин), эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, клетки стромы слизистой оболочки (фиibroбласты,

лейкоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.) [4].

Микробиом – это сообщество микроорганизмов, населяющих отдельные экосистемы (кожи, кишечника, ротовой полости и др.) – микробиоты [5]. Микробиом можно сравнить с отпечатками пальцев: у каждого человека он уникален. Кроме того, у одного и того же человека на разных участках тела колонии микроорганизмов (микробиоты) отличаются друг от друга (рис. 1). На сегодняшний день неизвестно, как достигается это микробное разнообразие, однако доказана зависимость состава микробиоты от особенностей питания, места проживания и других факторов [6, 7].

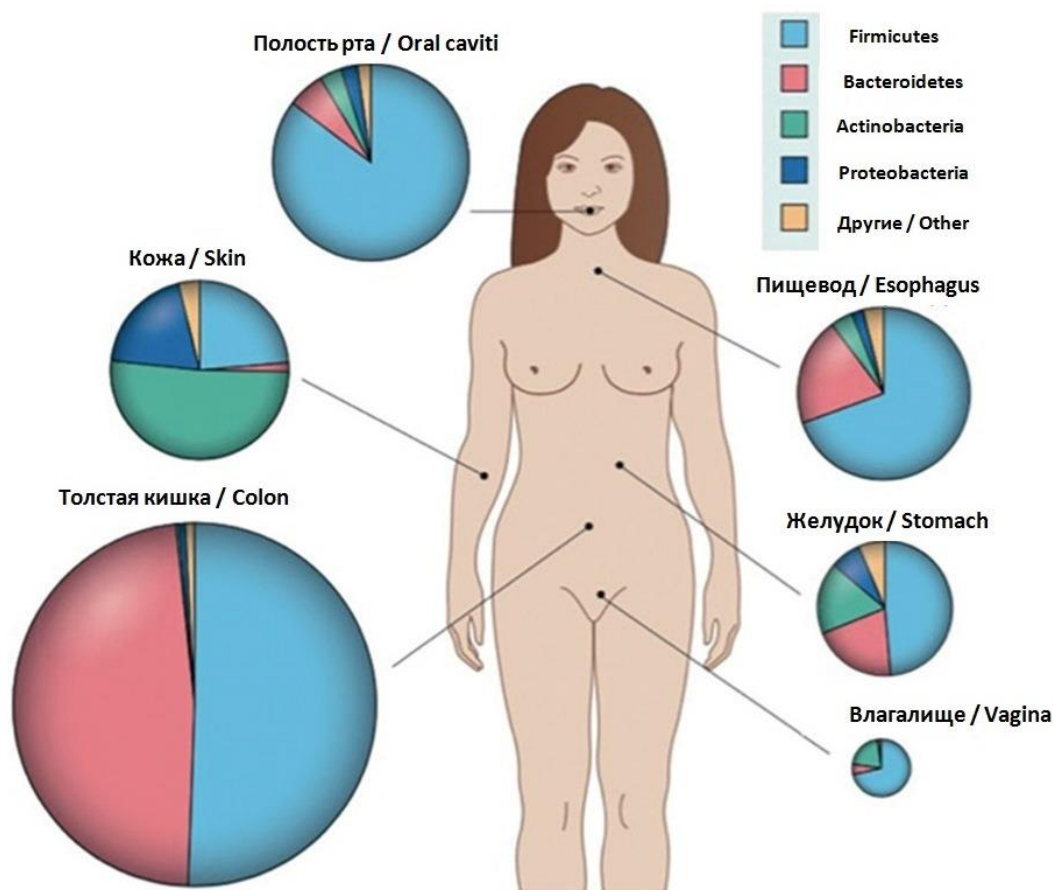


Рис. 1. Преобладающие типы бактерий различных локусов организма [8]

Fig. 1. Predominant types of bacteria in different loci of the body [8]

По своим количественным и качественным характеристикам, функциональной значимости ведущее место в микробиоме занимает микро-

биота кишечника (рис. 2). Она составляет 60 % микробиома, а суммарная масса ее бактерий (2,5–3 кг) больше, чем масса мозга (около 1,5 кг) [9].

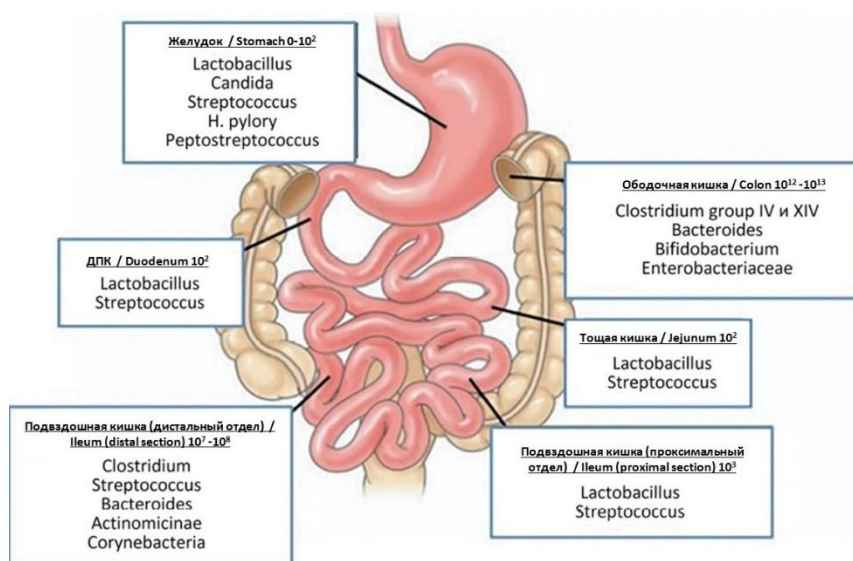


Рис. 2. Численность и основные представители микробиоты различных отделов пищеварительного тракта человека [10]

Fig. 2. The number and main representatives of the microbiota in various parts of the human digestive tract [10]

Микробиота кишечника вырабатывает 20 % общей энергии и на 90 % обеспечивает энергией клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Именно микробиота кишечника определяет метаболизм клеток ЖКТ. К примеру, применение *regos* культуры некоторых живых бактерий приводило к изменению активности 42 генов, принимающих участие в регуляции клеточного цикла, апоптоза и межмикробного обмена информацией. Иссле-

дования на животных, выращенных со стерильным кишечником, показали, что отсутствие микробиоты кишечника приводит к выраженному снижению иммунитета. Дисбиоз микробиоты кишечника тесно связан с получившими в наши дни пандемическое распространение рядом заболеваний: ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, гипертонической болезнью, воспалительными заболеваниями кишечника (рис. 3) [11–13].



Рис. 3. Заболевания, ассоциированные с нарушением микробиома [14]

Fig. 3. Diseases associated with microbiome imbalance [14]

На состав микробиоты человека в течение жизни влияют такие факторы, как возраст, пол, пищевые предпочтения, социально-эко-

номический статус, характер питания, прием лекарственных средств, особенно антибиотиков и др. (рис. 4) [15].

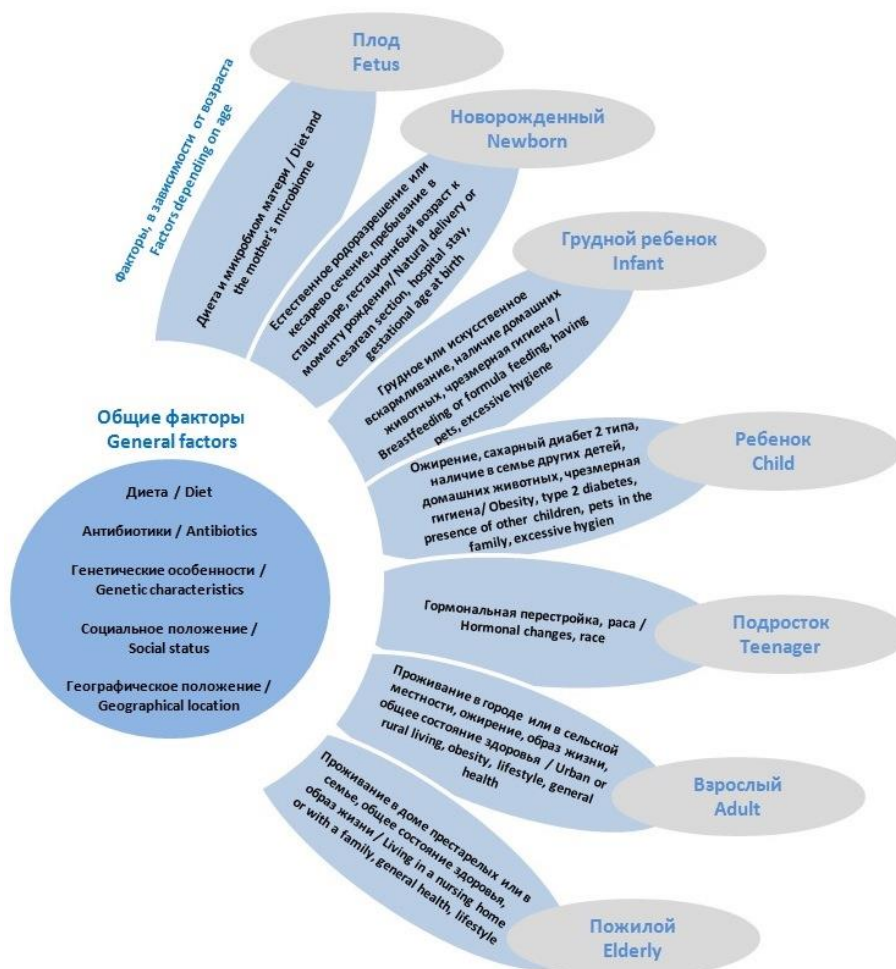


Рис. 4. Факторы, влияющие на состав микробиоты желудочно-кишечного тракта [16]

Fig. 4. Factors affecting the composition of the gastrointestinal microbiota [16]

Так, например, доказано, что белковая пища способствует росту протеолитических бактерий (например, бактероидов), а жирная – росту бактерий, участвующих в метаболизме желчных кислот [17–19].

Симбиотические отношения между микробиотой и организмом-хозяином являются взаимовыгодными. Организм человека обеспечивает адекватную среду обитания и питательные вещества для микробиома, а микробиота, особенно кишечника, поддерживает развитие метаболической системы, созревание и функционирование иммунной системы

(например, синтезирует витамины, короткоцепочечные жирные кислоты). Взаимодействие между микробиотой и иммунной системой кишечника (около 80 % иммунокомпетентных клеток локализованы именно в слизистой оболочке кишечника) значительно влияет на гомеостаз ЖКТ [20].

Отметим, что сегодня получено практическое подтверждение взаимосвязи микробиоты и иммунной системы: доказано, что английский иммуно-пробиотик БАК-СЕТ Колд/Флю укрепляет иммунитет, повышает сопротивляемость организма к простудным и вирусным

заболеваниям, способствует ускорению процесса выздоровления [21].

Бактерии, содержащиеся в пробиотике, запускают врожденный неспецифический иммунный ответ – синтез интерферона и секреторного IgA, который вырабатывается на всей поверхности слизистых оболочек организма (ЖКТ, органов дыхания, глаз). Кроме того, известно, что в процессе прохождения через ЖКТ некоторые молчащие гены пробиотических микроорганизмов способны активироваться и запускать биосинтез многих продуктов микробиоты [22, 23].

К основным методам диагностики дисбиотических нарушений следует отнести генотипирование микробиоты методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) Real-time (в режиме реального времени), посев микрофлоры и микроскопию. Наиболее часто микрофлора исследуется помощью метода ПЦР. Ген 16S рРНК является идеальной мишенью для классификации бактерий из-за его девяти областей, которые помогают различить виды с помощью отдельных нуклеотидных полиморфизмов [24].

Методы биоинформатики (QIIME, Mothur, Genbore) позволяют обрабатывать таксономическую информацию, полученную из исследований 16S, что упрощает процесс фильтрации качества, выбора таксономических единиц работы и удаления химерной последовательности. Кроме того, они позволяют выполнять базовый анализ микрофлоры [25]. Исследования MetaHit и Human Microbiome Project позволили уточнить молекулярный профиль кишечной микрофлоры здорового человека [26].

Новые методы молекулярной биологии – омикс-технологии – способствовали изучению концентрации различных биологических молекул, что сегодня позволяет определить вариации микроорганизмов в различных биологических состояниях в рамках генома [27].

Роль микробиоты в обеспечении жизнедеятельности человека определяется влиянием непосредственно самих микроорганизмов на состояние обменных процессов, а также влиянием метаболитов кишечной микробиоты (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Метаболиты кишечной микробиоты и их функции [28]

Gut microbiota metabolites and their functions [28]

Метаболит / Metabolite	Функция / Function
Короткоцепочечные жирные кислоты: ацетат, бутират, пропионат, гексаноат, валерат Short-chain fatty acids: acetate, butyrate, propionate, hexanoate, valerate	Регуляция метаболизма через систему рецепторов, сопряженных с G-белком: энергообеспечение эпителия; антибактериальный эффект; увеличение продукции лептина; повышение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину; стимуляция пролиферации клеток кишечника; глюконеогенез; липогенез в кишечном эпителии; иммуномодулирующий эффект, активация дендритных клеток иммунной системы кишечника Regulation of metabolism via the G-protein-coupled receptor system: energy supply to the epithelium; antibacterial effect; increased leptin production; increased glucose tolerance and insulin sensitivity; stimulation of intestinal cell proliferation; gluconeogenesis; lipogenesis in the intestinal epithelium; immunomodulatory effect, activation of dendritic cells of intestinal immune system
Производные индола: индол, индоксил сульфат, индол-3-пропионовая кислота Indole derivatives: indole, indoxyl sulfate, indole-3-propionic acid	Антиоксидантное действие; противовоспалительный эффект; снижение проницаемости кишечной стенки Antioxidant effect; anti-inflammatory effect; reduction of intestinal wall permeability

Метаболиты желчных кислот: дезоксихолевая кислота, литохолевая кислота Bile acid metabolites: deoxycholic acid, lithocholic acid	Активация ядерных рецепторов и сигнальных путей клетки-хозяина: регуляция метаболизма желчных кислот, холестерина, глюкозы, липидов и энергетического обмена; антимикробное действие Activation of nuclear receptors and host cell signaling pathways: regulation of bile acids, cholesterol, glucose, lipids and energy metabolism; antimicrobial action
Метаболиты холина: холин, N-оксид триметиламина, бетаин Choline metabolites: choline, trimethylamine N-oxide, betaine	Регуляция метаболизма липидов и гомеостаза глюкозы; ассоциированы с развитием неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний Regulation of lipid metabolism and glucose homeostasis associated with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases
Производные фенола: фенилуксусная кислота, уролитины, эквол, энтеродиол, энтеролактон, 8-пренилнарингенин, 2-(3,4-дигидроксифенил)-пропионовая кислота, 3-(4-гидроксифенил)-пропионовая кислота, 5-(3,4-дигидроксифенил)-пропионовая кислота Phenol derivatives: phenylacetic acid, urolithins, equol, enterodiols, enterolactone, 8-prenylnaringenin, 2-(3,4-dihydroxyphenyl) propionic acid, 3-(4-hydroxyphenyl) propionic acid, 5-(3,4-dihydroxyphenyl), propionic acid	Угнетение роста патогенной микробиоты; модуляция состава микробиоты кишечника; антиоксидантный эффект; эстроген-модулирующий эффект; антиагрегантное действие Inhibition of pathogenic microbiota growth; modulation of intestinal microbiota composition; antioxidant effect; estrogen-modulating effect; antiplatelet action
Витамины: B₁, B₂, B₃, B₆, B₅, B₇, B₁₂, K₂ Vitamins: B₁, B₂, B₃, B₆, B₅, B₇, B₁₂, K₂	Кофакторы разнообразных биохимических реакций; репликация, репарация и метилирование ДНК; регуляция пролиферации клеток Cofactors for biochemical reaction diversity; DNA replication, repair and methylation; regulation of cell proliferation
Полиамины: путресцин, спермидин, спермин Polyamines: putrescine, spermidine, spermine	Синтез нуклеотидов, витаминов и аминокислот; поддержание высокого пролиферативного индекса эпителия кишечника; участие в синтезе белков плотных контактов; участие в созревании адаптивной (приобретенной) иммунной системы; регуляция активности макрофагов Synthesis of nucleotides, vitamins and amino acids; maintenance of high proliferative index of intestinal epithelium; tight junction protein synthesis; maturation of the adaptive (acquired) immune system; regulation of macrophage activity

Среди проблем, стоящих перед мировым здравоохранением последних десятилетий, наиболее актуальной является нарастающая антибиотикоустойчивость к возбудителям инфекционных заболеваний.

Согласно оценке ВОЗ ежегодно от «супервозбудителей» инфекционных заболеваний погибает около 8 млн человек. Нарастающая плотность населения способствует рас-

пространению вирусных инфекций и появлению новых возбудителей. Как полагают эксперты ВОЗ, к 2050 г. «супервозбудители» унесут уже 39 млн жизней. Поэтому перед учеными стоит задача создания новых антибиотиков, а также поиск альтернативных методов лечения инфекционных заболеваний [29].

Сегодня в мире все шире распространяется идея возможности снижения фармакохи-

мической нагрузки на организм человека путем применения препаратов, созданных самой природой, в частности производных бактериальных клеток.

В развитии нового направления в медицине в нашей стране — микробной экологии человека — ведущая роль принадлежит бывшему директору Института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, ученому с мировым именем в области микробиологии, гнотобиологии, функциональных продуктов питания Б.А. Шендерову (1940–2020). В 1990 г. он обосновал концепцию клинической микробной экологии, согласно которой нарушения симбиотических микробиоценозов человека являются механизмами, запускающими патогенез большинства соматических и метаболических заболеваний человека. Его исследования послужили основой для массового внедрения в повседневную жизнь населения страны пробиотиков на основе штаммов лактобацилл и бифидобактерий человеческого происхождения. Б.А. Шендеров представление о человеке как о сообществе эукариотических клеток заменяет идеей о том, что человек — это суперорганизм, сообщество эукариотических,

прокариотических клеток и вирусов. Поскольку микроорганизмы участвуют в формировании заболеваний, ученый внедряет эффективный способ профилактики и лечения болезней — управление микробиотой [30, 31].

Микробиоту кишечника многие ученые рассматривают как «второй мозг», влияющий на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов. Более того, этим «мозгом» можно управлять, поскольку вариабельность микробиоты кишечника только на 10 % зависит от ее генома, а на 90 % определяется пищей и факторами окружающей среды [32–35].

Профессор Е.И. Ткаченко в докладе на конференции «Микробиота как средство преодоления антибиотикорезистентности» представил вариант взаимодействия сетевых структур с основными системами организма, который представляет собой как горизонтальную, так и вертикальную взаимосвязь (рис. 5). Представленная система взаимоотношений имеет самодовлеющий характер, а коррекция нарушений сетевых структур (применение пробиотиков) является новым вариантом патогенетической терапии [7, 36].

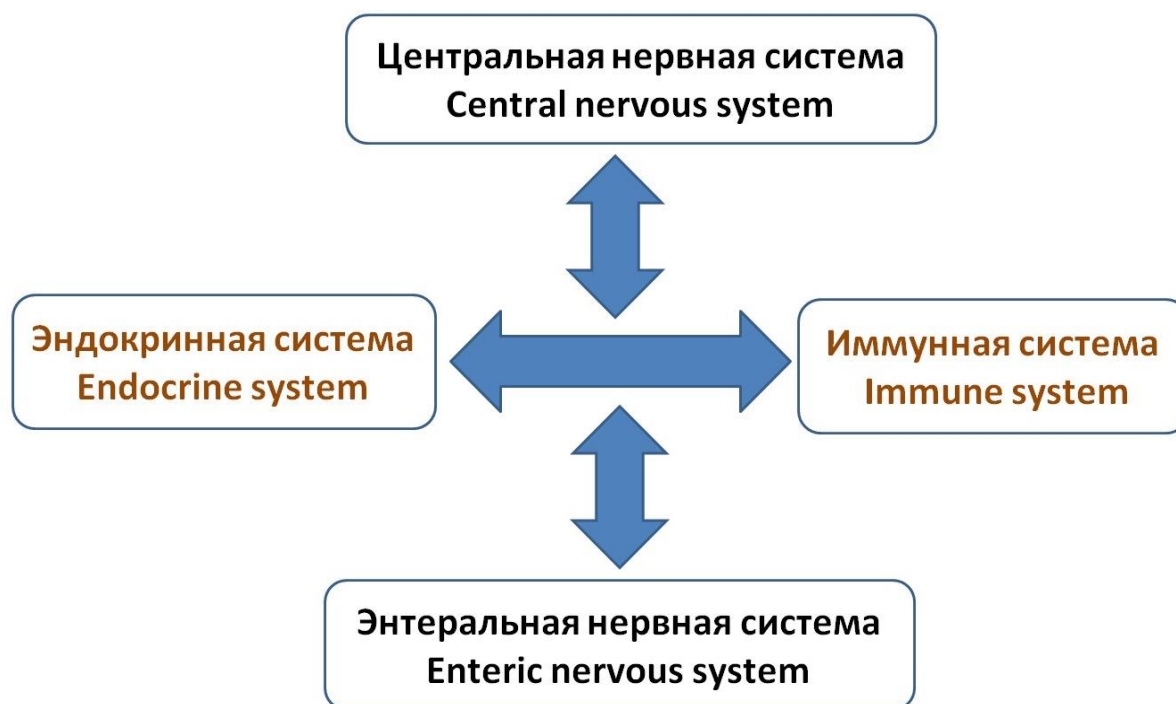


Рис. 5. Взаимодействие сетевых структур с основными системами организма

Fig. 5. Interaction of network structures with the main systems of the body

Хотя первый пробиотик (от греч. *pro* – «для», *bios* – «жизнь») был открыт в 1905 г. болгарским микробиологом С. Григоровым (штамм бациллы *Lactobacillus bulgaricus* в болгарском йогурте), а научное обоснование его применения дал И.И. Мечников в 1907 г, настоящее внедрение пробиотических продуктов началось только в 1960-е гг. В 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stillwell ввели термин «пробиотики» для обозначения микробных метаболитов, а современное толкование слова дали G.R. Gibson, M.B. Robertroid в 1995 г. [35].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозя-

ина [37]. Пробиотики могут быть моноштаммовые (содержащие лишь один штамм микроорганизмов) и мультиштаммовые (содержащие два и более штамма).

Ряд связанных с питанием социально-экономических, экологических проблем последних десятилетий XX в. определил актуальность включения в рацион пробиотиков в виде пищевых добавок или уже готовых продуктов, произведенных на основе *Lactobacillus acidophilus*, бифидобактерий и других микроорганизмов. Особенно широко они используются в США, Японии, Германии и Франции [38, 39]. Рис. 6 демонстрирует принцип действия пробиотиков.

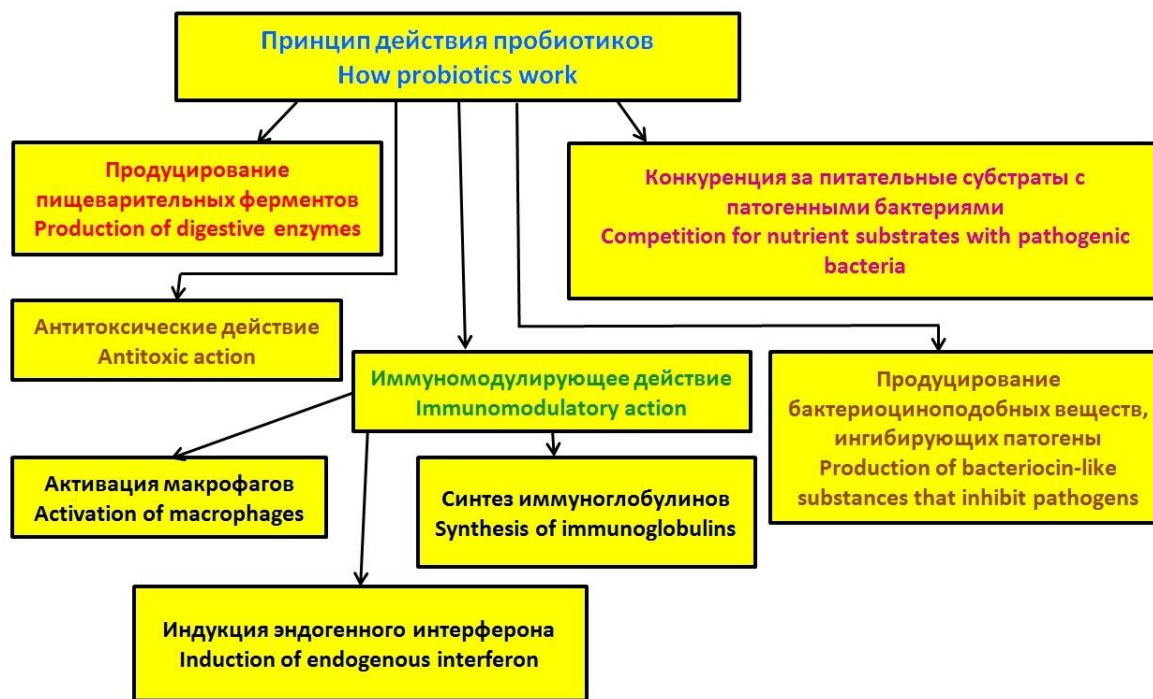


Рис. 6. Спектр действия пробиотиков

Fig. 6. Spectrum of action of probiotics

Широту спектра действия пробиотиков обеспечивает наличие осей взаимодействия: «микробиота кишечника – эндокринные органы» (в кишечнике масса эндокринных клеток больше, чем масса всех эндокринных органов); «микробиота кишечника – кожа»; «микробиота кишечника – головной мозг»; «микробиота кишечника – печень»; «микробиота кишечника –

легкие»; «микробиота кишечника – почки»; «микробиота кишечника – мочевой пузырь» и т.д. [40, 41]. На сегодняшний день к возможностям пробиотической терапии следует отнести:

- коррекцию дисбиоза кишечника и оптимизацию гомеостатических параметров организма у терапевтических больных различного профиля;

- лечение острых кишечных инфекций, профилактику антибиотикоассоциированной диареи;
- повышение иммунотолерантности, потенцирование действия антибиотиков в борьбе с инфекционно-септическими осложнениями;
- снижение выраженности побочных эффектов полихимиотерапии, коррекцию статуса питания, снижение риска развития рецидивов и генерализации неопластического процесса; оптимизацию психологического статуса, нивелирование личностных расстройств;
- стресс-протекцию, повышение адаптационного потенциала, умственной и физической работоспособности, интеллектуальных возможностей организма.

В последние два десятилетия появились пребиотики и синбиотики.

Пребиотики – это не перевариваемые пищеварительными ферментами человека, но ферментируемые кишечной микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, принося таким образом пользу здоровью организма [42].

Синбиотики – это продукты, имеющие в своем составе пробиотические штаммы и пребиотические субстанции и совмещающие их свойства. Синбиотики разделяют на синергетические (содержат пребиотический субстрат, стимулирующий размножение и активность входящих в его состав бактерий) и дополнительные (препараты, в которых пробиотические и пребиотические компоненты приносят пользу организму человека независимо друг от друга) [43].

XXI в. ознаменовался появлением принципиально нового продукта – метабиотиков. Метабиотики – это сочетание структурных компонентов пробиотических микроорганизмов с их метаболитами и/или сигнальными молекулами, способное оптимизировать физиологические функции организма хозяина, метаболические и поведенческие реакции, связанные с симбиотической микробиотой [44, 45]. К метабиотикам относятся инактивированные микробные клетки, компоненты

клеточной стенки бактерий и метаболиты микробного происхождения: короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины, энзимы, аминокислоты с разветвленной цепью, углеводы, органические кислоты, витамины и др. [46, 47].

В нашей стране для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых применяются следующие препараты и функциональные пищевые продукты, содержащие пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики: «Актибио», «Ак-тимуно», «Бактимунал», «Бифиформ», «Необиотик Лактобаланс», «Линекс Форте», «Палека», «Пробиолог», «Пробиолог-СРК», «Симбиозис Альфлорекс», «Хелинорм», «Энтерол», «Энтеролакис Фибра», «Инулин», «Лактулоза», «Олигофруктоза» [48].

Альтернативным средством коррекции нарушений кишечной микробиоты является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) – введение фекальной суспензии, полученной от здорового человека, в ЖКТ другого человека [49, 50]. Сегодня изучается возможность применения ТФМ в лечении различных заболеваний (воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета, злокачественных опухолей и т.д.). Однако недостаточность доказательной базы по подавляющему спектру патологий затрудняет широкое распространение этого метода [51].

Взаимодействие микробиоты кишечника и легких было продемонстрировано в исследовании, проведенном в Ульяновском государственном университете [52]. Так, включение в стандартное лечение курса сипингового питания смесью «Эншур 2» (Abbot), содержащей пребиотические компоненты, у пациентов с обострением аллергической бронхиальной астмы сопровождалось улучшением показателей функции внешнего дыхания и снижением расхода противоастматических препаратов по сравнению с контрольной группой, пациенты которой получали только стандартную противоастматическую терапию. Кроме того, зарегистрировано снижение количества патогенных микроорганизмов в мокроте пациентов, получавших питательную смесь с пребиотиком.

Следующим этапом развития данного направления медицины должно стать внедрение таргетной (англ. target «цель, мишень») терапии в целях повышения эффективности, доступности и сравнительной безопасности пробиотической продукции. Кроме того, отметим, что традиционная фармакотерапия инфекционных болезней основывается на использовании вакцин, антитоксических сывороток, антибиотиков, противовирусных препаратов, в т.ч. и прямого действия. В качестве нового перспективного метода можно рассматривать применение про-, пре-, сим-, син- и метабиотиков, факторов микробного антагонизма, препаратов на основе антисмысловых РНК с искусственными фрагментами (гибридов молекул информационной РНК с искусственными фрагментами РНК, блокирующими синтез токсинов и т.п.), препаратов, блокирующих образование регуляторов «чувства кворума», перехода микроорганизмов с планктонной форму на пленочную [41, 43, 53, 54].

В 2024 г. вышли Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей, которые содержат информацию о терминологии, классификации, механизмах действия, требованиях к реализации на территории Российской

Федерации, доказательствам эффективности и безопасности [48].

Согласно данным рекомендациям препараты пре- и пробиотического ряда применяются для профилактики антибиотик-ассоциированной и инфекционной диареи, *C. difficile*-ассоциированной болезни, функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля у здоровых взрослых (включая период после перенесенной инфекции COVID-19), улучшения исходов эрадикации инфекции *H. pylori* и синдрома избыточного бактериального роста, лечения синдрома раздраженного кишечника, функционального (хронического) запора, заболеваний печени (цирроза печени и метаболически ассоциированной болезни печени) [48].

Заключение. Микробиота (прежде всего кишечника) играет значительную роль в жизнеобеспечении человеческого организма. Нарушение микробного баланса может сопровождаться развитием различных заболеваний, в т.ч. снижением иммунитета. Таким образом, применение пробиотиков и других групп препаратов, способствующих нормализации состава кишечной микрофлоры (пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков), влияет на патогенез определенных заболеваний. Таргетная терапия, применение факторов микробного антагонизма, препаратов на основе антисмысловых РНК с искусственными фрагментами, препаратов, блокирующих образование регуляторов «чувства кворума», переход микроорганизмов с планктонной форму на пленочную являются перспективными направлениями дальнейшего развития пробиотической медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Белозеров Е.С., Хохлов М.П.

Литературный поиск: Белозеров Е.С., Хохлов М.П.

Написание и редактирование текста: Белозеров Е.С., Хохлов М.П.

Литература

1. Кузина С.В. Микробы правят миром. URL: <https://www.kp.ru/daily/23223/26879/> (дата обращения: 23.05.2025).
2. Радунская И.Л. «Безумные» идеи. М.: Молодая гвардия; 1965. 416.
3. Hatton I.A., Galbraith E.D., Merleau N.S.C., Miettinen T.P., Smith B.M., Shander J.A. The human cell count and size distribution. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2023; 120 (39): e2303077120. DOI: 10.1073/pnas.2303077120.

4. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117 (5): 13–50.
5. Lederberg J., McCray A.T. 'Ome sweet, 'omicsa genealogical treasury of words. The Scientist. 2001; 15 (7): 8.
6. Davenport E.R., Sanders J.G., Song S.J., Amato K.R., Clark A.G., Knight R. The human microbiome in evolution. BMC Biol. 2017; 15 (1): 1–27. DOI: 10.1186/s12915-017-0454-7.
7. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9 (2): 42–55. DOI: 10.17116/dokgastro2020902142.
8. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. Nature. 2007; 449 (7164): 811–818. DOI: 10.1038/nature06245.
9. Round J.L., Lee S.M., Li J., Tran G., Jabri B., Chatila T.A., Mazmanian S.K. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. Science. 2011; 332: 974–977. DOI: 10.1126/science.1206095.
10. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biology. 2016; 14 (8): e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
11. Рылова Н.В., Жолинский А.В., Самойлов А.С. Роль микробиоты кишечника в поддержании гомеостаза организма. Современные проблемы науки и образования. 2019; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29490> (дата обращения: 05.12.2024).
12. Ahmad A., Yang W., Chen G., Shafiq M., Javed S., Ali Zaidi S.S., Shahid R., Liu C., Bokhari H. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals. PLoS One. 2019; 14 (12): e0226372. DOI: 10.1371/journal.pone.0226372.
13. Белозеров Е.С., Андриянов А.И., Козлов С.С. Алиментарно-зависимые болезни. СПб.: СпецЛит; 2022. 245.
14. Baohong W., Mingfei Y., Longxian L., Zongxin L., Lanjuan L. The Human Microbiota in Health and Disease. Engineering. 2017; 3 (1): 71–82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.
15. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014; 505 (7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
16. Greenhalgh K., Meyer K.M., Aagaard K.M., Wilmes P. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. Environmental Microbiology. 2016; 18 (7): 2103–2116. DOI: 10.1111/1462-2920.13318.
17. Maukonen J., Saarela M. Human gut microbiota: does diet matter? Proceedings of the Nutrition Society. 2015; 74 (1): 23–36. DOI: 10.1017/S0029665114000688.
18. Graf D., Di Cagno R., Fåk F., Flint H.J., Nyman M., Saarela M., Watzl B. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. Microbial Ecology in Health and Disease. 2015; 26: 26164. DOI: 10.3402/mehd.v26.26164.
19. Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. Proceedings of the Nutrition Society. 2015; 74 (1): 13–22. DOI: 10.1017/S0029665114001463.
20. Wiertsema S.P., van Bergenhenegouwen J., Garssen J., Knippels L.M.J. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. Nutrients. 2021; 13 (3): 886. DOI: 10.3390/nu13030886.
21. Панова Л.Д., Хисматуллина З.Р., Давлетбаева Г.А., Панова А.Н., Булатова С.Т. Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике. Медицинский Совет. 2022; 1: 212–224. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224.
22. Белкина Т.В., Аверина О.В., Савенкова Е.В., Даниленко В.Н. Микробиом кишечника человека и иммунная система: роль пробиотиков в формировании иммунобиологического потенциала, препятствующего развитию инфекции COVID-19. Успехи современной биологии. 2020; 140 (6): 523–539. DOI: 10.31857/S0042132420060034.

23. Salminen S., Nurmi J., Gueimonde M. The genomics of probiotic intestinal microorganisms. *Genome Biol.* 2005; 6: 225. DOI: 10.1186/gb-2005-6-7-225.
24. Yang M.Q., Wang Z.J., Zhai C.B., Chen L.Q. Research progress on the application of 16S rRNA gene sequencing and machine learning in forensic microbiome individual identification. *Front Microbiol.* 2024; 2 (15): 1360457. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1360457.
25. López-García A., Pineda-Quiroga C., Atxaerandio R., Pérez A., Hernández I., García-Rodríguez A., González-Recio O. Comparison of Mothur and QIIME for the Analysis of Rumen Microbiota Composition Based on 16S rRNA Amplicon Sequences. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 3010. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03010.
26. Morgan X.C., Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology.* 2014; 146 (6): 1437–1448. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.049.
27. Пальцев М.А., Чemezov А.С., Линькова Н.С., Дробинцева А.О., Полякова В.О., Белишук Н.Н., Кветной И.М. Омиксные технологии: роль и значение для развития персонализированной медицины. *Молекулярная медицина.* 2019; 17 (4): 3–8. DOI: 10.29296/24999490-2019-04-01.
28. Kho Z.Y., Lal S.K. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. *Frontiers in Microbiology.* 2018; 9: 1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835.
29. Тренин А.С. Методология поиска новых антибиотиков: состояние и перспективы. *Антибиотики и химиотерапия.* 2015; 60 (7-8): 34–46.
30. Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. СПб.: Крафт; 2017. 80.
31. Стома И.О., Юцук Н.Д. Микробиом человека на стыке инфектологии и других разделов медицины: современное состояние проблемы и переоценка взглядов на патогенез заболеваний. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019; 8 (3): 78–84. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-13012.
32. Ochoa-Repáraz J., Kasper L.H. The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link Between Obesity and Central Nervous System Disorders? *Curr Obes Rep.* 2016; 5 (1): 51–64. DOI: 10.1007/s13679-016-0191-1.
33. Ткаченко Е.И., Дадали В.А. Метабиотики — новое направление эффективной профилактики и лечения заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023; 220 (12): 4–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-4-18.
34. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский совет.* 2015; 13: 94–99.
35. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998; 1: 61–65.
36. Kumar A., Sivamaruthi B.S., Dey S., Kumar Y., Malviya R., Prajapati B.G., Chaiyasut C. Probiotics as modulators of gut-brain axis for cognitive development. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1348297. DOI: 10.3389/fphar.2024.1348297.
37. Guarner F., Sanders M.E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera-deGuise C., Karakan T., Merenstein D., Piscioya A., Ramakrishna B., Salminen S., Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2024; 58 (6): 533–553. DOI: 10.1097/MCG.0000000000002002.
38. Su G.L., Ko C.W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A.V., Morgan R.L. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2020; 159 (2): 697–705. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
39. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., Verbeke K., Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14 (8): 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
40. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021; 3: 5–14.
41. Berg G., Rybakova D., Fischer D., Cernava T., Vergès M.-C.C., Charles T., Chen X., Cocolin L., Eversole K., Corral G.H., Kazou M., Kinkel L., Lange L., Lima N., Loy A., Macklin J.A., Maguin E., Mauchline T., McClure R., Mitter B., Ryan M., Sarand I., Smidt H., Schelkle B., Roume H., Kiran G.S., Selvin J., Souza R.S.C., van Overbeek L., Singh B.K., Wagner M., Walsh A., Sessitsch A., Schlöter M.

- Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiom.* 2020; 8: 103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0.
42. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S.J., Berenjian A., Ghasemi Y. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods.* 2019; 8 (3): 92. DOI: 10.3390/foods8030092.
43. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer R.A., Reid G., Verbeke K., Scott K.P., Holscher H.D., Azad M.B., Delzenne N.M., Sanders M.E. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17 (11): 687–701. DOI: 10.1038/s41575-020-0344-2.
44. Ma L., Tu H., Chen T. Postbiotics in human health: A narrative review. *Nutrients.* 2023; 15 (2): 291. DOI: 10.3390/nu15020291.
45. Salminen S., Collado M.C., Endo A., Hill C., Lebeer S., Quigley E.M.M., Sanders M.E., Shamir R., Swann J.R., Szajewska H., Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18 (9): 649–667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6.
46. Asif A., Afzaal M., Shahid H., Saeed F., Ahmed A., Shah Y.A., Ejaz A., Ghani S., Ateeq H., Khan M.R. Probing the functional and therapeutic properties of postbiotics in relation to their industrial application. *Food Sci Nutr.* 2023; 11 (8): 4472–4484. DOI: 10.1002/fsn3.3465.
47. Thorakkattu P., Khanashyam A.C., Shah K., Babu K.S., Mundanat A.S., Deliephan A., Deokar G.S., Santivarangkna C., Nirmal N.P. Postbiotics: Current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods.* 2022; 11 (19): 3094. DOI: 10.3390/foods1119309.
48. Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Николаева С.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Бережная И.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Сугян Н.Г., Ульянов А.И. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024; 34 (4): 113–136. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312.
49. Власов В.В., Морозов В.В. Российский опыт трансплантации фекальной микробиоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023; 212 (4): 113–120. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-113-120.
50. Yadegar A., Bar-Yoseph H., Monaghan T.M., Pakpour S., Severino A., Kuijper E.J., Smits W.K., Terveer E.M., Neupane S., Nabavi-Rad A., Sadeghi J., Cammarota G., Ianiro G., Nap-Hill E., Leung D., Wong K., Kao D. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin Microbiol Rev.* 2024; 37 (2): e0006022. DOI: 10.1128/cmr.00060-22.
51. Сас Е.И., Гриневич В.Б., Барнакова В.А. Фекальная трансплантация: клинические реалии и перспективы в терапии метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 183 (11): 102–112. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-102-112.
52. Хохлов М.П. Влияние сипинга и компьютерной электроакупунктуры на микрофлору мокроты у пациентов с обострением бронхиальной астмы. Сборник XXVI Международной научно-практической конференции «Развитие современной науки и технологии в условиях трансформационных процессов». Москва; 2024: 206–209. DOI 10.62994/4984.2024.67.60.001
53. Суворов А.М. Микробиота человека и инфекции. Актовая речь, ФГБУ «НИИИМЭМ» СЗО РАМН, СПб.; 2014. 32.
54. Микробиотические нарушения как междисциплинарная проблема глобального уровня. *Медицинский совет.* 2019; 2: 53–60. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-53-60.

Поступила в редакцию 24.12.2024; принята 09.03.2025.

Авторский коллектив

Белозеров Евгений Степанович – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; e-mail: estesy21@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5266-8892>.

Хохлов Михаил Павлович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: mikhokhlov@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9165-6395>.

Образец цитирования

Белозеров Е.С., Хохлов М.П. Пробиотики как компонент патогенетической терапии в современной медицине: предпосылки и перспективы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 19–36. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-19-36.

PROBIOTICS AS A COMPONENT OF PATHOGENETIC THERAPY IN MODERN MEDICINE: BACKGROUND AND PROSPECTS

E.S. Belozarov ¹, M.P. Khokhlov ²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The human body is often described as being a combination of human cells and the microbiome, with a ratio of approximately 1.3 microbial cells for every 1 human cell. The microbiome of each person is unique; within each individual, the colonies of microorganisms in different parts of the body are distinct. The gut microbiota plays a leading role in the human microbiome. Thus, the vital activity of bacteria within the gastrointestinal tract significantly influences both metabolism and the state of immunity. There is a strong link between gut dysbiosis and the development of several diseases, including obesity, type 2 diabetes, hypertension, etc.

The work aims to analyze the current scientific knowledge regarding the role of microbiota in human life and the use of microorganisms in pathogenetic therapy.

Pubmed, eLIBRARY, and CyberLeninka were used for literature search.

Probiotics have an immunomodulatory and antitoxic effects, and also promote the production of bactericidal substances. Modern probiotic therapy offers various possibilities, such as optimization of homeostasis, treatment for acute intestinal diseases, immunotolerance increase, leveling of chemotherapy side effects, and stress protection. In recent years, in addition to probiotics, new groups of drugs are used to correct the microbiome: prebiotics (contain substances that stimulate the growth of beneficial gut bacteria), synbiotics (a combination of pro- and prebiotics) and metabiotics (contain metabolic products and structural components of probiotic microorganisms). Promising advancements in probiotic medicine include targeted therapy, the use of microbial antagonism factors, drugs based on artificial antisense RNA, etc.

Key words: probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics, microbiota, microbiome, probiotic therapy.

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

Author contributions

Research concept and design: Belozarov E.S., Khokhlov M.P.

Literature search: Belozarov E.S., Khokhlov M.P.

Text writing and editing: Belozarov E.S., Khokhlov M.P.

References

1. Kuzina S.V. *Mikroby pravlyat mirom* [Microbes rule the world]. Available at: <https://www.kp.ru/daily/23223/26879/> (accessed: May 23, 2025) (in Russian).

2. Radunskaya I.L. «*Bezumnnye*» idey ["Crazy" ideas]. Moscow: «Molodaya gvardiya»; 1965. 416 (in Russian).
3. Hatton I.A., Galbraith E.D., Merleau N.S.C., Miettinen T.P., Smith B.M., Shander J.A. The human cell count and size distribution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2023; 120 (39): e2303077120. DOI: 10.1073/pnas.2303077120.
4. Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N., Khavkin A.I., Shenderov B.A. Disbioz (dysbakterioz) kishechnika: sovremennoe sostoyanie problemy, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korrektsiya [Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015; 117 (5): 13–50. DOI: 10.17116/dokgastro2020902142 (in Russian).
5. Lederberg J., McCray A.T. 'Ome sweet, 'omicsa genealogical treasury of words. *The Scientist*. 2001; 15 (7): 8.
6. Davenport E.R., Sanders J.G., Song S.J., Amato K.R., Clark A.G., Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biol*. 2017; 15 (1): 1–27. DOI: 10.1186/s12915-017-0454-7.
7. Kaybysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Mikrobiom cheloveka: vozrastnye izmeneniya i funktsii [Human microbiome: age-related changes and functions]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020; 9 (2): 42–55. DOI: 10.17116/dokgastro2020902142 (in Russian).
8. Dethlefsen L., McFall-Ngai M., Relman D.A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007; 449 (7164): 811–818. DOI: 10.1038/nature06245.
9. Round J.L., Lee S.M., Li J., Tran G., Jabri B., Chatila T.A., Mazmanian S.K. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 2011; 332: 974–977. DOI: 10.1126/science.1206095.
10. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016; 14 (8): e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533.
11. Rylova N.V., Zholinskiy A.V., Samoylov A.S. Rol' mikrobioty kishechnika v podderzhanii gomeostaza organizma [The role of intestinal microbiota in maintaining body homeostasis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 6. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29490> (accessed: December 05, 2024) (in Russian).
12. Ahmad A., Yang W., Chen G., Shafiq M., Javed S., Ali Zaidi S.S., Shahid R., Liu C., Bokhari H. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals. *PLoS One*. 2019; 14 (12): e0226372. DOI: 10.1371/journal.pone.0226372.
13. Belozеров E.S., Andriyanov A.I., Kozlov S.S. *Alimentarno-zavisimye bolezniyu* [Alimentary-dependent diseases]. St. Petersburg.: SpetsLit; 2022. 245. (in Russian).
14. Baohong W., Mingfei Y., Longxin L., Zongxin L., Lanjuan L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*. 2017; 3 (1): 71–82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.
15. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505 (7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820.
16. Greenhalgh K., Meyer K.M., Aagaard K.M., Wilmes P. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime. *Environmental Microbiology*. 2016; 18 (7): 2103–2116. DOI: 10.1111/1462-2920.13318.
17. Maukonen J., Saarela M. Human gut microbiota: does diet matter? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015; 74 (1): 23–36. DOI: 10.1017/S0029665114000688.
18. Graf D., Di Cagno R., Fåk F., Flint H.J., Nyman M., Saarela M., Watzl B. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015; 26: 26164. DOI: 10.3402/mehd.v26.26164.
19. Flint H.J., Duncan S.H., Scott K.P., Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015; 74 (1): 13–22. DOI: 10.1017/S0029665114001463.
20. Wiertsema S.P., van Bergenhenegouwen J., Garssen J., Knippels L.M.J. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients*. 2021; 13 (3): 886. DOI: 10.3390/nu13030886.

21. Panova L.D., Khismatullina Z.R., Davletbaeva G.A., Panova A.N., Bulatova S.T. Immunoprobiotik v pediatrii: ot kontseptsii k praktike [Immunoprobiotic in pediatrics: from concept to practice]. *Meditsinskiy Sovet*. 2022; 1: 212–224. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-212-224 (in Russian).
22. Belkina T.V., Averina O.V., Savenkova E.V., Danilenko V.N. Mikrobiom kishechnika cheloveka i immunnaya sistema: rol' probiotikov v formirovaniy immunobiologicheskogo potentsiala, prepyatstvuyushchego razvitiyu infektsii COVID-19 [Human intestinal microbiome and immune system: the role of probiotics in shaping an immune system unsusceptible to COVID-19 infection]. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2020; 140 (6): 523–539. DOI: 10.31857/S0042132420060034 (in Russian).
23. Salminen S., Nurmi J., Gueimonde M. The genomics of probiotic intestinal microorganisms. *Genome Biol*. 2005; 6: 225. DOI: 10.1186/gb-2005-6-7-225.
24. Yang M.Q., Wang Z.J., Zhai C.B., Chen L.Q. Research progress on the application of 16S rRNA gene sequencing and machine learning in forensic microbiome individual identification. *Front Microbiol*. 2024; 2 (15): 1360457. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1360457.
25. López-García A., Pineda-Quiroga C., Atxaerandio R., Pérez A., Hernández I., García-Rodríguez A., González-Recio O. Comparison of Mothur and QIIME for the Analysis of Rumen Microbiota Composition Based on 16S rRNA Amplicon Sequences. *Front. Microbiol*. 2018; 9: 3010. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03010.
26. Morgan X.C., Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology*. 2014; 146 (6): 1437–1448. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.049.
27. Pal'tsev M.A., Chemezov A.S., Lin'kova N.S., Drobintseva A.O., Polyakova V.O., Belushkina N.N., Kvetnoy I.M. Omiksnye tekhnologii: rol' i znachenie dlya razvitiya personalizirovannoy meditsiny [Omics technologies: the role and significance for personalized medicine]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2019; 17 (4): 3–8. DOI: 10.29296/24999490-2019-04-01 (in Russian).
28. Kho Z.Y., Lal S.K. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835.
29. Trenin A.S. Metodologiya poiska novykh antibiotikov: sostoyanie i perspektivy [Methodology of searching for new antibiotics: status and prospects]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2015; 60 (7-8): 34–46 (in Russian).
30. Shenderov B.A., Sinitsa A.V., Zakharchenko M.M. *Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra* [Metabiotics: yesterday, today, tomorrow]. St. Petersburg: Kraft; 2017. 80 (in Russian).
31. Stoma I.O., Yushchuk N.D. Mikrobiom cheloveka na styke infektologii i drugikh razdelov meditsiny: sovremennoe sostoyanie problemy i pereotsenka vzglyadov na patogenezy zabolevaniy [Human microbiome at the junction of infectology and other branches of medicine: the current state of the problem and reassessment of views on the pathogenesis of diseases]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 8 (3): 78–84. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-13012 (in Russian).
32. Ochoa-Repáraz J., Kasper L.H. The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link between Obesity and Central Nervous System Disorders? *Curr Obes Rep*. 2016; 5 (1): 51–64. DOI: 10.1007/s13679-016-0191-1.
33. Tkachenko E.I., Dadali V.A. Metabiotiki — novoe napravlenie effektivnoy profilaktiki i lecheniya zabolevaniy [Metabiotics — a new direction in the effectiveness of disease prevention and treatment]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023; 220 (12): 4–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-4-18 (in Russian).
34. Ardatskaya M.D. Probiotiki, prebiotiki i metabiotiki v korrektsii mikroekologicheskikh narusheniy kishechnika [Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of the intestinal microecological disorders]. *Meditsinskiy sovet*. 2015; 13: 94–99 (in Russian).
35. Shenderov B.A. Normal'naya mikroflora i ee rol' v podderzhanii zdorov'ya cheloveka [Normal microflora and its role in maintaining human health]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998; 1: 61–65 (in Russian).
36. Kumar A., Sivamaruthi B.S., Dey S., Kumar Y., Malviya R., Prajapati B.G., Chaiyasut C. Probiotics as modulators of gut-brain axis for cognitive development. *Front. Pharmacol*. 2024; 15: 1348297. DOI: 10.3389/fphar.2024.1348297.
37. Guarner F., Sanders M.E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera-deGuise C., Karakan T., Merenstein D., Piscoya A., Ramakrishna B., Salminen S., Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024; 58 (6): 533–553. DOI: 10.1097/MCG.0000000000002002.

38. Su G.L., Ko C.W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A.V., Morgan R.L. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020; 159 (2): 697–705. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.
39. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., Verbeke K., Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14 (8): 491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
40. Malaeva E.G. Infektsii mochevyvodyashchikh putey i microbiota [Urinary tract infections and microbiota]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2021; 3: 5–14 (in Russian).
41. Berg G., Rybakova D., Fischer D., Cernava T., Vergès M.-C.C., Charles T., Chen X., Cocolin L., Eversole K., Corral G.H., Kazou M., Kinkel L., Lange L., Lima N., Loy A., Macklin J.A., Maguin E., Mauchline T., McClure R., Mitter B., Ryan M., Sarand I., Smidt H., Schelkle B., Roume H., Kiran G.S., Selvin J., Souza R.S.C., van Overbeek L., Singh B.K., Wagner M., Walsh A., Sessitsch A., Schloter M. *Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges*. *Microbiom*. 2020; 8: 103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0.
42. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S.J., Berenjian A., Ghasemi Y. Probiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019; 8 (3): 92. DOI: 10.3390/foods8030092.
43. Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer R.A., Reid G., Verbeke K., Scott K.P., Holscher H.D., Azad M.B., Delzenne N.M., Sanders M.E. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17 (11): 687–701. DOI: 10.1038/s41575-020-0344-2.
44. Ma L., Tu H., Chen T. Postbiotics in human health: A narrative review. *Nutrients*. 2023; 15 (2): 291. DOI: 10.3390/nu15020291.
45. Salminen S., Collado M.C., Endo A., Hill C., Lebeer S., Quigley E.M.M., Sanders M.E., Shamir R., Swann J.R., Szajewska H., Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18 (9): 649–667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6.
46. Asif A., Afzaal M., Shahid H., Saeed F., Ahmed A., Shah Y.A., Ejaz A., Ghani S., Ateeq H., Khan M.R. Probing the functional and therapeutic properties of postbiotics in relation to their industrial application. *Food Sci Nutr*. 2023; 11 (8): 4472–4484. DOI: 10.1002/fsn3.3465.
47. Thorakkattu P., Khanashyam A.C., Shah K., Babu K.S., Mundanat A.S., Deliephan A., Deokar G.S., Santivarangkna C., Nirmal N.P. Postbiotics: Current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods*. 2022; 11 (19): 3094. DOI: 10.3390/foods1119309.
48. Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovskiy A.Yu., Zakharova I.N., Zol'nikova O.Yu., Ivashkin K.V., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mamaev S.N., Nikolaeva S.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Usenko D.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Berezhnaya I.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Sugyan N.G., Ul'yanin A.I. Metodicheskie rekomendatsii Nauchnogo soobshchestva po sodeystviyu klinicheskomu izucheniyu mikrobioma cheloveka (NSOIM) i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii (RGA) po primeneniyu probiotikov, prebiotikov, sinbiotikov, metabiotikov i obogashchennykh imi funktsional'nykh pishchevykh produktov dlya lecheniya i profilaktiki zabolevaniy gastroenterologicheskogo profilya u vzroslykh i detey [Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2024; 34 (4): 113–136. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312 (in Russian).
49. Vlasov V.V., Morozov V.V. Rossiyskiy opyt transplantatsii fekal'noy mikrobioty [Russian experience in fecal microbiota transplantation]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023; 212 (4): 113–120. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-113-120 (in Russian).
50. Yadegar A., Bar-Yoseph H., Monaghan T.M., Pakpour S., Severino A., Kuijper E.J., Smits W.K., Terveer E.M., Neupane S., Nabavi-Rad A., Sadeghi J., Cammarota G., Ianaro G., Nap-Hill E., Leung D., Wong K., Kao D. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin Microbiol Rev*. 2024; 37 (2): e0006022. DOI: 10.1128/cmr.00060-22.

51. Sas E.I., Grinevich V.B., Barnakova V.A. Fekal'naya transplantatsiya: klinicheskie realii i perspektivy v terapii metabolicheskogo sindroma [Fecal transplantation: clinical realities and prospects in the treatment of metabolic syndrome]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; 183 (11): 102–112. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-102-112 (in Russian).
52. Khokhlov M.P. Vliyanie sipinga i komp'yuternoy elektroakupunktury na mikrofloru mokroty u patsientov s obostreniem bronkhial'noy astmy [Effect of sipping and computer electroacupuncture on the sputum microflora in patients with exacerbation of bronchial asthma]. *Sbornik XXVI Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Razvitie sovremennoy nauki i tekhnologii v usloviyakh transformatsionnykh protsessov»* [Proceedings of the 26th International Science-to-Practice Conference “Development of Modern Science and Technology in the Context of Transformation Processes”]. Moscow; 2024: 206–209. DOI 10.62994/4984.2024.67.60.001 (in Russian).
53. Suvorov A.M. *Mikrobiota cheloveka i infektsii* [Human microbiota and infections]: Aktovaya rech', FGBU «NIIIMEM» SZO RAMN, St. Petersburg.; 2014. 32 (in Russian).
54. Mikrobioticheskie narusheniya kak mezhdistsiplinarnaya problema global'nogo urovnya [Microbiotic disorders as an interdisciplinary global problem]. *Meditinskiy sovet*. 2019; 2: 53–60. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-53-60 (in Russian).

Received December 24, 2024; accepted March 09, 2025.

Information about the authors

Belozerov Evgeniy Stepanovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Senior Researcher, Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Russia, St. Petersburg, Akademika Lebedeva St., 6; e-mail: estesy21@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5266-8892>.

Khokhlov Mikhail Pavlovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: mikhokhlov@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9165-6395>.

For citation

Belozerov E.S., Khokhlov M.P. Probiotiki kak komponent patogeneticheskoy terapii v sovremennoy meditsine: predposylki i perspektivy [Probiotics as a component of pathogenetic therapy in modern medicine: background and prospects]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2025; 2: 19–36. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-19-36 (in Russian).

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-089.1

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-37-54

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКОГО

Е.А. Тонеев ^{1,2}, Р.Ф. Шагдалеев ², А.С. Комаров ³, В.И. Мидленко ²,
О.В. Мидленко ², Д.Н. Исаев ²

¹ ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия;

² ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

³ ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

Цель. Изучить частоту и структуру респираторных осложнений после резекции легкого, а также факторы, влияющие на их развитие.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе хирургического отделения торакальной онкологии ГУЗ ОКОД г. Ульяновска. В анализ были включены данные 468 пациентов, которым в период с 01.01.2021 по 31.12.2023 была выполнена лобэктомия или атипичная резекция по поводу новообразований посредством переднебоковой торакотомии.

Результаты. Частота развития респираторных осложнений в послеоперационном периоде составила 19,02 %. При проведении однофакторного анализа было определено, что анамнез курения, никотин-содержащая табачная продукция (ПОС), прогнозируемый послеоперационный объем форсированного выдоха за 1 с (ппОФВ1), продолжительность оперативного вмешательства и лобэктомия являются значимыми факторами для прогнозирования риска развития респираторных осложнений. При увеличении ПОС на 1 % вероятность возникновения респираторных осложнений уменьшалась в 1,080 раз (ОШ=1,080 (95 % ДИ 1,034–1,127)). Наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) увеличивало риски развития осложнений: при GOLD2 в 16,392 раза (ОШ=16,392 (95 % ДИ 2,686–100,083), при GOLD3 в 35,082 раза (ОШ=35,082 (95 % ДИ 1,267–970,683)). При проведении операции в объеме лобэктомии вероятность развития осложнений возрастала в 3,251 раза (ОШ=0,308 (95 % ДИ 0,105–0,899), $p=0,031$).

Выводы. В проведенном исследовании частота развития послеоперационных респираторных осложнений составляла 19,02 %. Значимыми предикторами развития осложнений являются ХОБЛ (GOLD 2 и GOLD 3), ПОС и хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии.

Ключевые слова: торакотомия, резекция легкого, лобэктомия, респираторные осложнения.

Введение. Несмотря на развитие хирургических методик и оптимизацию периоперационного ведения пациентов торакального профиля, проблема респираторных осложнений, возникающих после резекции легкого, остается актуальной. Их частота значительно варьирует и, по данным отечественных и зарубежных исследователей, составляет от 14 до 25 % [1, 2]. В хирургических центрах с большим количеством операций и хорошо отрабо-

танной периоперационной программой ведения пациентов количество легочных осложнений меньше, чем в центрах с малым количеством вмешательств [3]. Также значимым фактором в последние десятилетия стало широкое внедрение миниинвазивных технологий, которые существенно уменьшают операционную травму, обеспечивая оптимальные условия для восстановления функционального состояния легких после операции [4].

В работах, посвященных оценке результатов лечения пациентов после резекции легкого, было отмечено, что при возникновении легочных осложнений госпитальная летальность составляет до 5–10 % [1, 2]. Изучение индивидуальных факторов, влияющих на развитие осложнений, проводилось многими исследователями. Наиболее часто в публикациях встречаются следующие: курение, наличие ХОБЛ, нарушение функции внешнего дыхания, объем выполненной резекции легкого, сниженные показатели функциональных проб [2, 5]. Немаловажными являются и интраоперационные параметры: объем кровопотери, время операции [6]. С учетом того, что некоторые факторы являются модифицируемыми и подвержены изменениям на предоперационном этапе, стратификация пациентов по уровню риска позволяет принимать необходимые меры для снижения вероятности развития послеоперационных легочных осложнений.

Цель исследования. Изучить частоту и структуру респираторных осложнений после резекции легкого, а также факторы, влияющие на их развитие.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе хирургического отделения торакальной онкологии ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер (г. Ульяновск). В ретроспективный анализ включены данные 468 пациентов, в период с 01.01.2021 по 31.12.2023 перенесших хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии или атипичной резекции легкого.

Хирургический доступ осуществлялся через стандартную боковую или переднебоковую торакотомию; выбор межреберного пространства был обусловлен локализацией опухоли и анатомическими особенностями пациента. Дренаживание плевральной полости осуществлялось 1 дренажом, установленным в купол плевральной полости.

Медицинская документация и данные обрабатывались в соответствии с унифицированным протоколом исследования. Пациенты, не удовлетворявшие критериям включения или не имевшие полных клинических данных, были исключены.

Критерии включения: лобэктомия или атипичная резекция легкого; наличие необходимых сведений о клинических параметрах (время операции, объем кровопотери, имеющиеся отметки в медицинской документации о сопутствующей патологии, статус пациента по курению); конверсия в торакотомию при торакоскопических резекциях.

Критерии исключения: резекция элементов грудной клетки; пневмонэктомия; острая сердечно-легочная недостаточность в раннем послеоперационном периоде, не позволяющая адекватно оценить развитие респираторных осложнений; торакоскопическая резекция (в т.ч. исключены конверсии, выполненные по экстренным показаниям).

Антибактериальная терапия, в т.ч. антибиотикопрофилактика, проводилась согласно рекомендациям Стратегии контроля антимикробной терапии. Контроль за заживлением осуществлялся ежедневно на перевязках, что было отражено в медицинской документации. При развитии пневмонии проводился обязательный бактериальный посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам.

Прогнозируемый послеоперационный ОФВ1 (ппОФВ1) в процентах от предоперационного значения рассчитывался следующим образом:

1) $\text{ппОФВ1 (\%)} = (19 - \text{количество удаляемых сегментов}) / 19 \times 100$
или

2) $\text{ппОФВ1 (\%)} = [1 - (S \times 5,26 / 100)] \times 100$,
где S – количество сегментов, которые планируется удалить.

Продленным сбросом воздуха (ПСВ), согласно рекомендациям Европейского сообщества торакальных хирургов (European Society of Thoracic Surgeons, ESTS), считали его поступление по дренажам более 5 сут после операции.

На основании определения осложнений STS/ESTS выделялись следующие категории и критерии послеоперационных респираторных осложнений [7]:

- Grade I: ателектаз, документированный клинически или рентгенологически;
- Grade II: пневмония, определяемая в соответствии с критериями, включающими

новый или прогрессирующий и постоянный инфильтрат, консолидацию или полость, обнаруженные на рентгенограммах грудной клетки, наличие по крайней мере одного из следующих признаков: лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$) без других признанных причин, лейкопения (<4000 лейкоцитов/ мм^3) или лейкоцитоз (<12000 лейкоцитов/ мм^3); для пациентов старше 70 лет изменение психического состояния с гнойной мокротой или изменением ее характера, увеличением или появлением необходимости отсасывания респираторных выделений; возникновение или ухудшение симптомов (одышка, тахипноэ и т.д.) или клинических признаков (хрипы, бронхиальные дыхательные шумы и т.д.);

- Grade III: респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДС);
- Grade IV: искусственная вентиляция легких более 48 ч;
- Grade V: сброс воздуха по дренажам более 5 дней;
- Grade VI: реинтубация;
- Grade VII: возвращение в отделение интенсивной терапии или необходимость трахеостомии;
- Grade VIII: эмпиема плевры;
- Grade IX: хилоторакс/бронхоплевральный свищ.

Под продленным плевральным выпотом подразумевали выделение серозного отделяемого по дренажу в объеме более 100 мл в течение более 5 сут при наличии расправленного легкого по данным рентгенографии ОГК и отсутствии продувания воздуха по дренажам.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.4.1 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ).

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент в скорректированном виде (adjusted) R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Модель логистической регрессии прошла машинное обучение на искусственном интеллекте (ИИ) до получения наилучших результатов чувствительности и обучаемости с защитой от переобучаемости и недообучаемости.

Калибровка модели оценивалась путем построения сглаженной калибровочной кривой с оценкой уровня наклона (Slope), максимальной и средней ошибок калибровки на валидационном наборе данных. В ходе построения моделей проверялись допущения на ли-

нейность независимых переменных и логарифма шансов (графический метод, тест Бокса – Тидвелла), выполнялась проверка на полное (квазиполное) разделение и мультиколлинеарность (через корреляционный анализ ковариат методом Спирмена и вычисление коэффициента инфляции дисперсии VIF).

Программирование выполнялось при помощи R 4.3.0 (R-Project).

Результаты. Медиана возраста исследуемых пациентов составила 64 года. Мужчин было 309 (66 %), женщин – 159 (34 %). Лобэктомия была выполнена в 192 (41 %) случаях, атипичная резекция – в 276 (59 %). Основные клинико-лабораторные данные участников представлены в табл. 1.

Хирургические параметры пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 1
Table 1

Клинико-anamнестические параметры пациентов
Clinical and anamnestic parameters for patients

Показатель / Parameter		Респираторное осложнение / Respiratory complications		p
		Наличие / Yes	Отсутствие / No	
Возраст / Age, Me [Q1; Q3]		66,00 [60,00; 71,00]	63,00 [57,00; 69,00]	0,122
Пол, абс (%) Sex, abs. (%)	Женский / Female	31 (34,8)	127 (33,5)	0,932
	Мужской / Male	58 (65,2)	252 (66,5)	
СД, абс (%) DM, abs. (%)	Отсутствие / No	82 (92,1)	323 (85,42)	0,250
	Наличие / Yes	7 (7,9)	56 (14,8)	
ХОБЛ, абс (%) COPD, abs. (%)	Отсутствие / No	34 (38,2)	148 (39,0)	0,812
	GOLD1	31 (34,8)	150 (39,6)	
	GOLD2	18 (20,2)	66 (17,4)	
	GOLD3	6 (6,8)	15 (4,0)	
ИМТ, Me [Q1; Q3] BMI, Me [Q1; Q3]		26,00 [24,00; 28,00]	25,00 [23,00; 28,00]	0,358
Гепатит, абс (%) Hepatitis, abs (%)	Наличие / Yes	2 (2,2)	11 (2,9)	0,367
	Отсутствие / No	87 (97,8)	368 (97,1)	
Атеросклероз, абс (%) Atherosclerosis, abs. (%)	Наличие / Yes	55 (61,8)	178 (47,0)	0,114
	Отсутствие / No	34 (38,2)	201 (53,0)	
Гистологический тип, абс (%) Histological type, abs (%)	ДНО / BN	15 (16,9)	132 (34,8)	0,550
	ЗНО / MN	74 (83,1)	247 (65,2)	
Давление в ЛА, Me [Q1; Q3] PA pressure, Me [Q1; Q3]		19,00 [15,00; 21,00]	20,00 [15,00; 24,00]	0,330
ФВ, Me [Q1; Q3] EF, Me [Q1; Q3]		60,00 [58,00; 66,00]	61,00 [57,00; 66,00]	0,762
Курение, абс (%) Smoking, abs. (%)	Наличие / Yes	64 (72,0)	198 (52,2)	0,034*
	Отсутствие / No	25 (28,0)	181 (47,8)	
НЛИ, Me [Q1; Q3] NLR, Me [Q1; Q3]		2,04 [1,66; 2,29]	1,93 [1,46; 2,47]	0,722

ПНИ, Ме [Q1; Q3] PNI, Ме [Q1; Q3]	44,00 [41,00; 48,00]	44,00 [41,00; 48,50]	0,875
ТЛИ, Ме [Q1; Q3] PLR, Ме [Q1; Q3]	188,00 [152,00; 241,00]	196,00 [140,00; 240,00]	0,679
Индекс Тиффно, Ме [Q1; Q3] FEV1/FVC ratio, Ме [Q1; Q3]	73,00 [68,00; 82,00]	76,00 [69,00; 83,00]	0,333
ОФВ1 (%), Ме [Q1; Q3] FEV1 (%), Ме [Q1; Q3]	81,00 [74,00; 88,00]	84,00 [72,00; 94,00]	0,230
ФЖЕЛ (%), Ме [Q1; Q3] FVC (%), Ме [Q1; Q3]	115,00 [93,00; 120,00]	117,00 [94,50; 120,00]	0,905
ПОС (%), Ме [Q1; Q3] PFR (%), Ме [Q1; Q3]	80,00 [57,00; 93,00]	90,00 [81,00; 98,00]	0,009*
ЖЕЛ (%), Ме [Q1; Q3] VC (%), Ме [Q1; Q3]	97,00 [83,00; 101,00]	97,00 [81,00; 102,00]	0,826
ппОФВ1 (%), Ме [Q1; Q3] pFEV1 (%), Ме [Q1; Q3]	65,53 [59,21; 75,00]	74,21 [63,95; 83,37]	0,014*

Примечания: 1. СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ – индекс массы тела, ДНО – доброкачественное новообразование, ЗНО – злокачественное новообразование, ЛА – легочная артерия, ФВ – фракция выброса, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ПНИ – прогностический нутритивный индекс, ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ПОС – пиковая объемная скорость; ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ппоОФВ1 – послеоперационный объем форсированного выдоха за 1 с. 2. * – различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Notes: 1. DM – diabetes mellitus; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; BMI – body mass index; BN – benign neoplasm; MN – malignant neoplasm; PA – pulmonary artery; EF – ejection fraction; NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; PNI – prognostic nutritional index; PLR – platelet-to-lymphocyte ratio; FEV1 – forced expiratory volume in 1 second; FVC – forced vital capacity PFR – peak flow rate; VC – vital capacity; pFEV1 – postoperative forced expiratory volume in 1 second. 2.* – differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 2
Table 2

Хирургические параметры пациентов

Surgical parameters for patients

Показатель / Parameter		Респираторное осложнение / Respiratory complications		p
		Наличие / Yes	Отсутствие / No	
Объем кровопотери (мл), Ме [Q1; Q3] Extent of blood loss (ml), Ме [IQR]		100,00 [100,00; 200,00]	100,00 [100,00; 100,00]	0,090
Продолжительность операции (мин), Ме [Q1; Q3] Surgery duration (min), Ме [Q1; Q3]		90,00 [80,00; 115,00]	65,00 [42,50; 112,50]	0,023*
Объем операции, абс (%) Surgery, abs. (%)	AP / AR	9 (31,0)	266 (60,6)	0,002*
	Лобэктомия / Lobectomy	20 (69,0)	173 (39,4)	
Хирургическое осложнение, абс (%) Surgical implications, abs. (%)	Отсутствие / No	28 (96,6)	374 (85,2)	0,089
	Наличие / Yes	1 (3,4)	65 (14,8)	
Количество койко-дней, Ме [Q1; Q3] Number of bed-days, Ме [IQR]		9,00 [8,00; 13,00]	10,00 [8,00; 13,00]	0,765

Примечания: 1. AP – атипичная резекция. 2.* – различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Notes: 1. AR – atypical resection. 2.* – differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Продолжительность операции и ее объем являются статистически значимыми предикторами развития послеоперационных респираторных осложнений.

Далее легочные осложнения были стратифицированы согласно классификации Cavi-en – Dindo (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Структура легочных осложнений
Structure of pulmonary complications

Вид осложнения / Complications		n	%
<i>Малые осложнения / Minor complications</i>			
Grade I	Пневмоторакс Pneumothorax	2	7,0
Grade II	Пневмония Pneumonia	1	3,4
	Продленный сброс воздуха (без операции) Persistent air leak (without surgery)	44	13,8
	Продленный плевральный выпот (без операции) Prolonged pleural effusion (without surgery)	24	13,8
	Ателектаз легкого / Atelectasis	2	7,0
<i>Большие осложнения / Major complications</i>			
Grade IIIA	Продленный сброс воздуха (эндоскопическая коррекция) Persistent air leak (endoscopic correction)	2	7,0
	Продленный плевральный выпот (плевральная пункция) Prolonged pleural effusion (pleural puncture)	3	10,4
	Ателектаз легкого (эндоскопическая санация) Atelectasis (endoscope reprocessing)	1	3,4
Grade IIIB	Продленный сброс воздуха Persistent air leak	3	10,4
Grade IVA	Бронхоплевральная фистула Bronchopleural fistula	1	3,4
	Острая дыхательная недостаточность с коррекцией кислородом Acute respiratory failure with oxygen therapy	1	3,4
	ОРДС ARDS	1	3,4
Grade IVB	Тяжелая пневмония с ИВЛ Severe pneumonia with ALV	1	3,4
	Дыхательная недостаточность с сердечной недостаточностью Respiratory failure with cardiac failure	1	3,4
Grade V	Дыхательная недостаточность на фоне ТЭЛА мелких ветвей Respiratory failure due to PE of small branches	1	3,4
	Дыхательная недостаточность на фоне пневмонии Respiratory failure due to pneumonia	1	3,4
Всего / Total		89	100

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Note. ARDS – acute respiratory distress syndrome; ALV – artificial lung ventilation; PE - pulmonary embolism.

На рис. 1 изображена тепловая карта мультиколлинеарности, которая отображает

взаимосвязи между переменными: значения, близкие к +1 или -1, указывают на сильную

корреляцию, а значения, близкие к 0, свидетельствуют о слабой или отсутствующей связи. При анализе определено, что уровень мультиколлинеарности не превышает критических значений, т.е. можно утверждать, что включение данных переменных в модель ло-

гистической регрессии не приведет к значительному искажению результатов. Таким образом, модель может быть использована для прогноза респираторных осложнений без значительных рисков возникновения мультиколлинеарности.

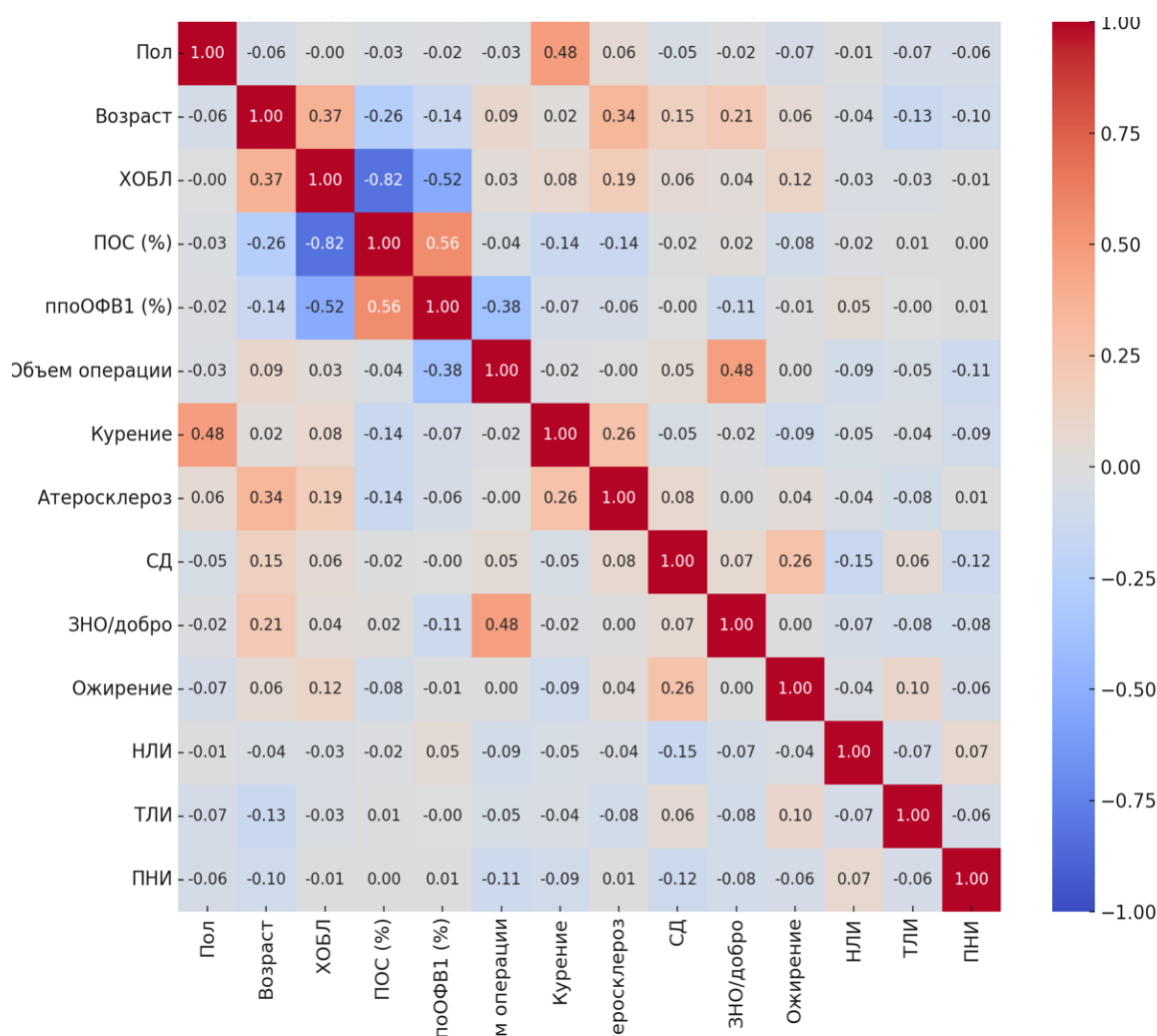


Рис. 1. Тепловая карта мультиколлинеарности. Рисунок представлен на русском языке

Fig. 1. Multicollinearity Heat Map. The figure is presented in Russian (пол – sex; возраст – age; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease; ПОС – peak flow rate; ппоОФВ1 – postoperative forced expiratory volume in 1 second; объем операции – surgery; курение – smoking; атеросклероз – atherosclerosis; СД – diabetes mellitus; ЗНО/добро – malignant neoplasm/benign neoplasm; ожирение – obesity; НЛИ – neutrophil-to-lymphocyte ratio; ТЛИ – platelet-to-lymphocyte ratio; ПНИ – prognostic nutritional index)

На рис. 2 представлена диаграмма важности признаков, полученная в результате анализа с использованием алгоритма Light Gradient Boosted Machine (LightGBM). Важность признаков оценивалась по критерию Gain, который отражает вклад каждого из них в улучшение модели. Чем выше значение Gain, тем более значи-

мым является данный признак для точности предсказаний. Исходя из карты мультиколлинеарности и диаграммы важности признаков были определены факторы для построения логистической регрессии прогнозирования развития респираторных осложнений после резекции легкого. Результаты представлены в табл. 4.

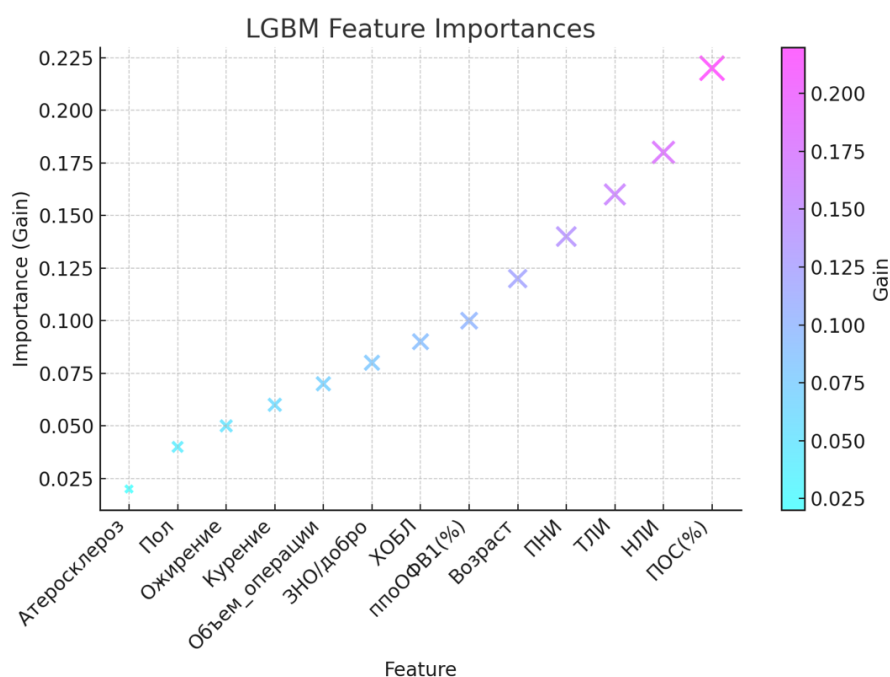


Рис. 2. Диаграмма важности признаков. Рисунок представлен на русском языке

Fig. 2. Feature importance diagram. The figure is presented in Russian
 (пол – sex; возраст – age; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease; ПОС – peak flow rate;
 ппОФВ1 – postoperative forced expiratory volume in 1 second; объем операции – surgery;
 курение – smoking; атеросклероз – atherosclerosis; ЗНО/добро – malignant neoplasm/benign neoplasm;
 ожирение – obesity; НЛИ – neutrophil-to-lymphocyte ratio; ТЛИ – platelet-to-lymphocyte ratio;
 ПНИ – prognostic nutritional index)

Таблица 4

Table 4

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления респираторных осложнений

Correlation between model predictors and the probability of respiratory complications

Предиктор / Predictor	Не связано / Unadjusted		Связано / Adjusted	
	COR; 95 % ДИ COR; 95 % CI	p	AOR; 95 % ДИ AOR; 95 % CI	p
ппОФВ1 / pPEFV1	1,030; 1,005–1,054	0,017*	1,012; 0,966–1,060	0,624
ПОС (%) / PFR (%)	1,026; 1,007–1,045	0,007*	1,080; 1,034–1,127	0,001*
ХОБЛ: GOLD1 / COPD: GOLD1	1,119; 0,463–2,705	0,802	2,210; 0,818–5,972	0,118
ХОБЛ: GOLD2 / COPD: GOLD2	0,826; 0,295–2,314	0,715	16,392; 2,686–100,083	0,002*
ХОБЛ: GOLD3 / COPD: GOLD3	0,547; 0,112–2,672	0,456	35,082; 1,267–970,683	0,036*
Объем операции: «атипичная резекция» / Surgery: Atypical resection	0,293; 0,130–0,658	0,003*	0,308; 0,105–0,899	0,031*

Примечание. * – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

Note: pPEFV1 – postoperative forced expiratory volume in 1 second; PFR – peak flow rate; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; * – the predictor influence is statistically significant ($p < 0.05$).

При увеличении ПОС (%) на 1 % риск возникновения респираторных осложнений снижался в 1,080 раза. Наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) увеличивало риски развития осложнений: при GOLD2

в 16,392 раза, при GOLD3 в 35,082 раза. При проведении операции в объеме лобэктомии вероятность развития осложнений возрастала в 3,251 раза (рис. 3).

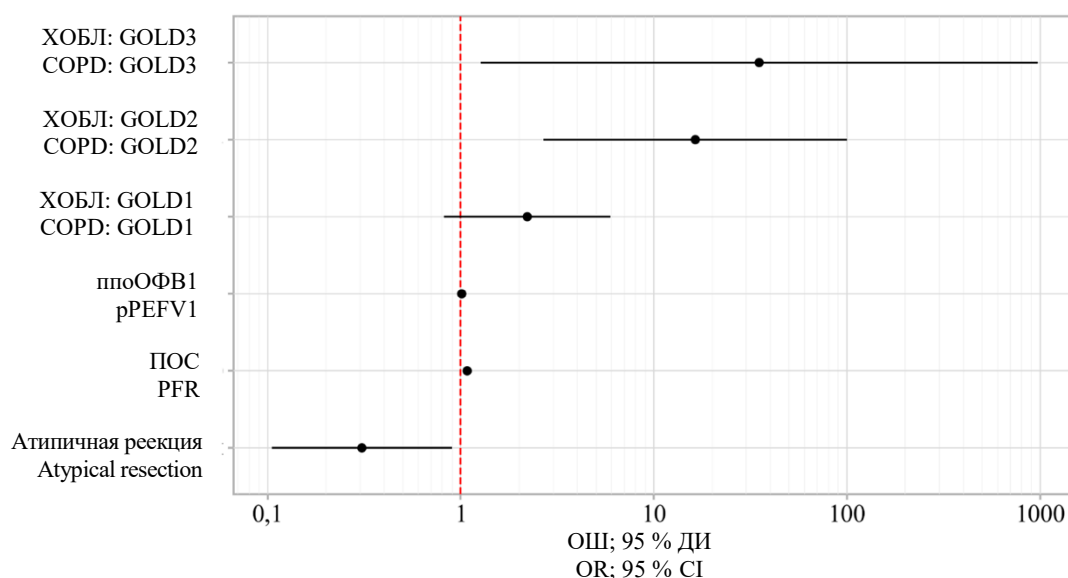


Рис. 3. Оценки ОШ с 95 % ДИ для изучаемых предикторов респираторной осложнения

Fig. 3. OR estimates with 95 % CI for the studied predictors of respiratory complications

При оценке зависимости вероятности отсутствия респираторных осложнений от значения логистической функции Р с помощью

ROC-анализа была получена кривая, представленная на рис. 4.

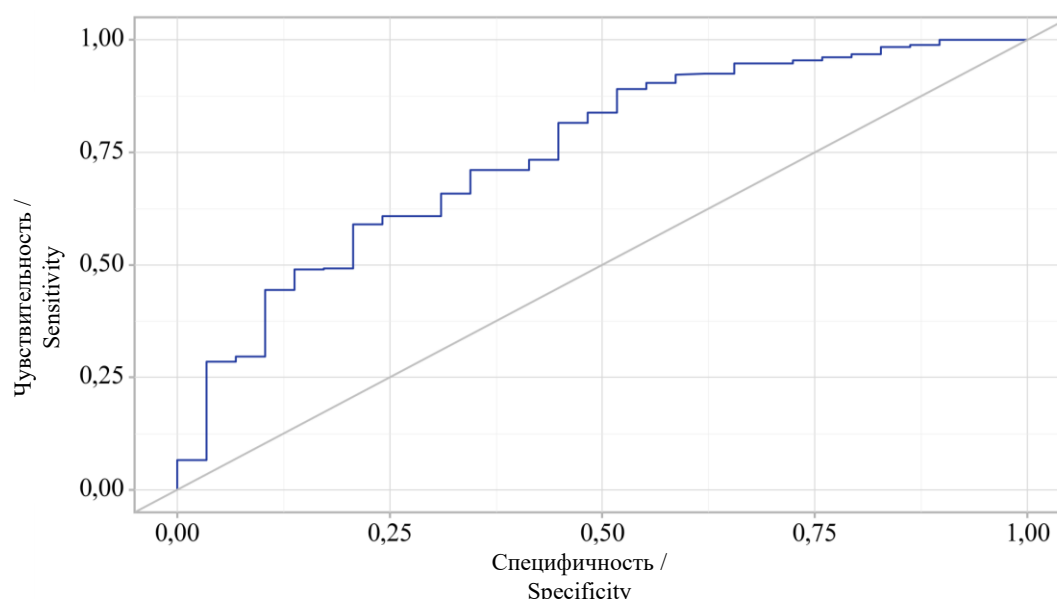


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности респираторных осложнений от значения логистической функции Р

Fig. 4. ROC curve characterizing the correlation between the probability of respiratory complications and the value of the logistic function P

Площадь под ROC-кривой составила $0,750 \pm 0,039$ (95 % ДИ 0,674–0,825). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,953. Отсутствие прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 59,0 % и 79,3 % соответственно. После применения логистической регрессии для первичной оценки предсказательной способности переменных, таких как объем операции (лобэктомия), ПОС и ХОБЛ по степени GOLD, было установлено, что эти факторы являются значимыми предикторами респираторных осложнений. Однако логистическая регрессия имеет ограничения, связанные с линейностью модели и предположениями о взаимозависимости переменных. В целях преодоления этих ограничений и повышения точности прогнозов были использованы методы машинного обучения ИИ.

Модели машинного обучения, такие как LightGBM и искусственная нейронная сеть multilayer perceptrons (MLP), были выбраны из-за их способности обрабатывать сложные нелинейные зависимости между перемен-

ными и предоставлять более глубокую оценку факторов, влияющих на развитие осложнений. В ходе анализа было обнаружено, что выявленные с помощью логистической регрессии предикторы, такие как ПОС, степень ХОБЛ (GOLD2 и GOLD3) и лобэктомия, подтвердили свою прогностическую ценность и в моделях машинного обучения. LightGBM продемонстрировала высокую точность предсказаний, хотя и с нулевой полнотой в выявлении осложнений, что говорит о ее фокусе на более «безопасных» случаях без осложнений. В то же время MLP показала наивысшую точность среди всех методов (94 %), а также чувствительность 71 %. Это указывает на то, что нейросети могут быть более чувствительными, чем логистическая регрессия, которая показала лучшую сбалансированность, но меньшую чувствительность (табл. 5). Тем не менее результаты машинного обучения подтвердили значимость ключевых предикторов, таких как ПОС, степень ХОБЛ (GOLD2 и GOLD3) и объем операции (лобэктомия), что подчеркивает их важность в прогнозировании респираторных осложнений. Применение моделей машинного обучения расширило возможности анализа, позволив учитывать более сложные взаимосвязи и повысить общую точность предсказаний.

Таблица 5

Table 5

Сравнение результатов различных моделей прогнозирования респираторных осложнений

Comparison of the results of different models for predicting respiratory complications

Модель Model	Площадь под кривой Area under the Curve	Точность Accuracy	Полнота Completeness	Специфичность / Specificity
Логистическая регрессия Logistic Regression	0,75	0,85	0,59	0,79
LightGBM	0,61	0,89	0,0	0,96
MLP	0,61	0,94	0,71	0,94

Использование методов машинного обучения позволило нам расширить границы стандартных статистических подходов и рассмотреть более сложные модели предсказания, способные учитывать многомерные зависимости. Эти модели обладают потенциальными преимуществами при использовании в клинической практике, улучшая точность

прогнозирования и способствуя выявлению пациентов с высоким риском осложнений.

Обсуждение. Хирургическое лечение новообразований легких является приоритетным при локализованных формах рака легкого, а также местно-распространенных формах у некоторых больных [8]. Широкое применение методов инструментальной визуализации органов грудной

клетки в последнее десятилетие позволило значительно увеличить число пациентов, с показаниями к оперативному вмешательству [9].

Несмотря на значительное развитие технологий периоперационного ведения пациентов, частота развития послеоперационных легочных осложнений остается высокой и зависит от многих факторов, в т.ч. связанных с пациентами [10, 11]. Разработка периоперационных стратегий для пациентов торакального профиля позволила снизить частоту развития респираторных осложнений, но не решила эту проблему полностью [12]. Кроме того, в исследовании S. Shinohara et al. говорится о негативном влиянии развития респираторных осложнений на долгосрочную выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого [13]. В проведенном исследовании было продемонстрировано, что частота развития тяжелых послеоперационных респираторных осложнений составила 3,4 %. Такой низкий процент связан с плановым порядком проведения операций, а также с тщательной периоперационной программой ведения пациентов, включающей в себя использование преабилитации пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений, комплексного подхода к послеоперационной профилактике и ранней диагностике респираторных осложнений (отказ от курения за 2–3 нед. до операции, использование дыхательной гимнастики, коррекция нутритивного статуса, выполнение назначений пульмонолога).

При проведении однофакторного анализа было установлено, что анамнез курения, ПОС, ппоОФВ, время операции и объем оперативного вмешательства (лобэктомия) являются статистически значимыми предикторами развития респираторных осложнений. Курение, которое является основной причиной рака легкого, вызывает хроническую обструктивную болезнь легких, что значительно снижает функциональные резервы при выполнении резекции [14]. Отечественные и зарубежные исследования, касавшиеся влияния показателей функции внешнего дыхания на развитие респираторных послеоперационных осложне-

ний, подтвердили, что ОФВ1 и ппоОФВ1 являются критически важными компонентами прогнозирования [15, 16].

ПОС отражает проходимость и сопротивление дыхательных путей, силу дыхательных мышц и другие показатели функции внешнего дыхания, а снижение значений данного параметра фиксируется при различных хронических заболеваниях легких [17]. Обоснованность использования ПОС для оценки функции внешнего дыхания была подтверждена многочисленными исследованиями [16, 18]. ПОС у пациентов с легочными осложнениями была на 10 % ниже, чем у больных с гладким послеоперационным периодом ($p=0,009$). В исследовании Y. Lai et al., проведенном на выборке из 725 пациентов, перенесших лобэктомию, было показано, что ПОС является независимым фактором риска развития послеоперационных респираторных осложнений. При значении $ПОС \leq 300$ л/мин риск их развития возрастал статистически значимо (ОШ 8,551; 95 % ДИ: 5,692–12,845; $p<0,001$) [19]. Продолжительность хирургического вмешательства также оказывала статистически значимое влияние, что обуславливалось техническими трудностями при выполнении оперативного пособия, более длительной анестезией, влияющей на снижение показателей дыхания [20].

Отметим также, что активное внедрение в клиническую практику сегментэктомий и снижение доли лобэктомий привели к уменьшению количества хирургических осложнений и положительно сказались на отдаленных онкологических результатах [21]. Из нашего исследования пациенты с сегментэктомиями были исключены ввиду их небольшого количества. Было выявлено, что лобэктомия оказывает значимое влияние на развитие послеоперационных респираторных осложнений, что указывает на важность отбора пациентов для данного объема оперативного вмешательства.

Предыдущие исследования изучали только прогностическую ценность отдельных параметров пациентов, которым планировалось оперативное лечение. Включение нескольких факторов риска в модель может да-

вать синергетический эффект; таким образом, объединение двух или более параметров может улучшить диагностическую эффективность [22, 23]. При проведении многофакторного анализа было установлено, что значимыми предикторами возникновения послеоперационных респираторных осложнений являются ХОБЛ (GOLD 2 и GOLD 3), объем оперативного вмешательства (лобэктомия) и низкие показатели ПОС. Эти параметры вошли в прогностическую модель оценки частоты послеоперационных респираторных осложнений. Эффективность модели доказана ROC-кривой, площадь под которой составила $0,750 \pm 0,039$ (95 % ДИ $0,674 - 0,825$). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

В настоящее время ИИ играет существенную роль в клинической диагностике и лечении [17]. Методы машинного обучения имеют определенные преимущества перед стандартными методами в прогнозировании явлений или состояний пациентов [24]. Одним из них является их способность делать более стабильные прогнозы путем обработки сложных нелинейных связей между прогностическими переменными [25]. В проведенном исследовании использовались два подхода ИИ: LightGBM и MLP. Они подтвердили прогностическую ценность первичной логистической регрессии, но использование MLP позволило получить более точную модель, что повышает вероятность правильной стратификации пациентов по уровню риска. Высокая чувствительность и специфичность MLP улучшает клинические исходы и снижает неопре-

деленность при принятии клинических решений. В этом заключается преимущество машинного обучения ИИ перед традиционными методами, такими как логистическая регрессия, которые могут демонстрировать меньшую точность и вызывать сомнения в выборе тактики лечения.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают важность использования нескольких моделей машинного обучения для предсказания медицинских осложнений. Логистическая регрессия может быть предпочтительнее для стандартных и простых ситуаций, когда требуется более сбалансированная модель с высокой точностью и приемлемой полнотой, тогда как LightGBM и MLP позволяют выявить сложные взаимодействия между множеством факторов и специфических случаев. MLP в настоящем исследовании и в более ранних продемонстрировала, что использование данного метода позволяет получать более качественные модели, повышая клиническую значимость для принятия решений [26].

Заключение. Частота развития послеоперационных респираторных осложнений составила 19 %. Значимыми предикторами являлись ХОБЛ (GOLD 2 и GOLD3), ПОС и объем операции (лобэктомия).

Методика MLP показала высокую эффективность в построении прогностических моделей, обеспечила более точные прогнозы за счет способности моделировать сложные нелинейные зависимости в данных, что делает ее более предпочтительной по сравнению с традиционными методами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Комаров А.С., Мидленко В.И.

Статистическая обработка данных: Мидленко О.В., Исаев Д.Н.

Литература

1. Ибадов Р.А., Эшонходжаев О.Д., Ибрагимов С.Х., Тургунов Б.Ф. Осложнения раннего послеоперационного периода после расширенных хирургических вмешательств на легких. Инновационная медицина Кубани. 2024; 4: 7–13. DOI: <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-7-13>.

2. Stéphan F., Boucheseiche S., Hollande J., Flahault A., Cheffi A., Bazelly B., Bonnet F. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*. 2000; 118 (5): 1263–1270. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.118.5.1263>.
3. Harrison S., Sun T., Kamel M.K., Cleary C., Stiles B.M., Altorki N.K., Sedrakyan A. Do individual surgeon volumes affect outcomes in thoracic surgery? *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2019; 56 (4): 770–777. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz095>.
4. Wong M.K.H., Sit A.K.Y., Au T.W.K. Minimally invasive thoracic surgery: beyond surgical access. *Journal of thoracic disease*. 2018; 10 (Suppl 16): S1884–S1891. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.196>.
5. Baar W., Semmelmann A., Knoerlein J., Weber F., Heinrich S., Loop T. Risk Factors for Postoperative Pulmonary Complications Leading to Increased In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Thoracotomy for Primary Lung Cancer Resection: A Multicentre Retrospective Cohort Study of the German Thorax Registry. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11 (19): 5774. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11195774>.
6. Licker M.J., Widikker I., Robert J., Frey J.G., Spiliopoulos A., Ellenberger C., Schweizer A., Tschopp J.M. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *The Annals of thoracic surgery*. 2006; 81 (5): 1830–1837. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.11.048>.
7. Seder C.W., Salati M., Kozower B.D., Wright C.D., Falcoz P.E., Brunelli A., Fernandez F.G. Variation in Pulmonary Resection Practices Between The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Databases. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101 (6): 2077–2084. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2015.12.073](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.12.073).
8. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю., Волков Н.М., Ергяня С.М., Жабина А.С., Кононец П.В., Кузьминов А.Е., Левченко Е.В., Малихова О.А., Маринов Д.Т., Миллер С.В., Моисеенко Ф.В., Мочальникова В.В., Новиков С.Н., Пикин О.В., Реутова Е.В., Родионов Е.О., Сакаева Д.Д., Саранцева К.А., Семенова А.И., Смолин А.В., Сотников В.М., Тузиков С.А., Туркин И.Н., Тюрин И.Е., Чхиквадзе В.Д., Колбанов К.И., Черных М.В., Черниченко А.В., Феденко А.А., Филоненко Е.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г., Бутенко А.В., Гильмутдинова И.Р., Гриднева И.В., Еремушкин М.А., Зернова М.А., Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Кондратьева К.О., Кончугова Т.В., Короткова С.Б., Крутов А.А., Обухова О.А., Пономаренко Г.Н., Семиглазова Т.Ю., Степанова А.М., Хуламханова М.М. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Современная онкология. 2022; 24 (3): 269–304. DOI: [10.26442/18151434.2022.3.201848](https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201848).
9. El Alam R., Byrne S.C., Hammer M.M. Rate of benign nodule resection in a lung cancer screening program. *Clin Imaging*. 2023; 104: 109984. DOI: [10.1016/j.clinimag.2023.109984](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2023.109984).
10. Sengupta S. Post-operative pulmonary complications after thoracotomy. *Indian J Anaesth*. 2015; 59 (9): 618–626. DOI: [10.4103/0019-5049.165852](https://doi.org/10.4103/0019-5049.165852).
11. Wang S., Li X., Li Y., Li J., Jiang G., Liu J., Wang J. The long-term impact of postoperative pulmonary complications after video-assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (12): 5143–5152. DOI: [10.21037/jtd.2017.10.144](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.144).
12. Yepes-Temiño M.J., Monedero P., Pérez-Valdivieso J.R., Grupo Español de Anestesia Torácica. Risk prediction model for respiratory complications after lung resection: An observational multicentre study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016; 33 (5): 326–333. DOI: [10.1097/EJA.0000000000000354](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000354).
13. Shinohara S., Kobayashi K., Kasahara C., Onitsuka T., Matsuo M., Nakagawa M., Sugaya M. Long-term impact of complications after lung resections in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (5): 2024–2033. DOI: [10.21037/jtd.2019.04.91](https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.91).
14. Varga J.T. Smoking and pulmonary complications: respiratory prehabilitation. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (Suppl 5). DOI: [10.21037/jtd.2018.12.11](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.11).
15. Тонеев Е.А., Комаров А.С., Мидленко О.В. Прогностические модели оценки риска развития послеоперационных кардиологических и респираторных осложнений у больных раком легкого. Ульяновский медико-биологический журнал. 2024; 1: 41–63. DOI: [10.34014/2227-1848-2024-1-41-63](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-1-41-63).
16. Cukic V. Preoperative prediction of lung function in pneumonectomy by spirometry and lung perfusion scintigraphy. *Acta Inform Med*. 2012; 20 (4): 221–225. DOI: [10.5455/aim.2012.20.221-225](https://doi.org/10.5455/aim.2012.20.221-225).
17. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Леценко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по

- диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
18. Brunelli A., Kim A.W., Berger K.I., Addrizzo-Harris D.J. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143 (Suppl 5). DOI: 10.1378/chest.12-2395.
 19. Lai Y., Wang X., Li P., Li J., Zhou K., Che G. Preoperative peak expiratory flow (PEF) for predicting postoperative pulmonary complications after lung cancer lobectomy: a prospective study with 725 cases. J Thorac Dis. 2018;10 (7): 4293–4301. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.02.
 20. de Angelis P., Tan K.S., Chudgar N.P., Dycoco J., Adusumilli P.S., Bains M.S., Bott M.J., Downey R.J., Huang J., Isbell J.M., Molena D., Park B.J., Rusch V.W., Sihag S., Jones D.R., Rocco G. Operative Time is Associated With Postoperative Complications After Pulmonary Lobectomy. Ann Surg. 2023; 278 (6): e1259–e1266. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005696.
 21. Амиралиев А.М., Пикин О.В., Рябов А.Б., Халимон А.И., Багров В.А., Бармин В.В. Сегментэктомия при первичных злокачественных опухолях легких. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019; 10: 5–12. DOI: 10.17116/hirurgia20191015.
 22. Wang B., Chen Z., Zhao R., Zhang L., Zhang Y. Development and validation of a nomogram to predict postoperative pulmonary complications following thoracoscopic surgery. Peer J. 2021; 9. DOI: 10.7717/peerj.12366.
 23. Zhao D., Ma A., Li S., Fan J., Li T., Wang G. Development and validation of a nomogram for predicting pulmonary complications after video-assisted thoracoscopic surgery in elderly patients with lung cancer. Front Oncol. 2023; 13: 1265204. DOI: 10.3389/fonc.2023.1265204.
 24. Yang J., Li Y., Liu Q., Li L., Feng A., Wang T., Zheng S., Xu A., Lyu J. Brief introduction of medical database and data mining technology in big data era. J Evid Based Med. 2020; 13 (1): 57–69. DOI: 10.1111/jebm.12373.
 25. Wu W.T., Li Y.J., Feng A.Z., Li L., Huang T., Xu A.D., Lyu J. Data mining in clinical big data: the frequently used databases, steps, and methodological models. Mil Med Res. 2021; 8 (1): 44. DOI: 10.1186/s40779-021-00338-z.
 26. Eckert C. Beyond the Spreadsheet: Data Management for Physicians in the Era of Big Data. Surg Clin North Am. 2023; 103 (2): 335–346. DOI: 10.1016/j.suc.2022.11.007.

Поступила в редакцию 15.11.2024; принята 04.03.2025.

Авторский коллектив

Тонеев Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; врач – торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Шагдалеев Роман Фатыхович – ассистент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: roman2000shagdaleev@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>.

Комаров Андрей Сергеевич – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: andrey-komarov-88@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5125-2840>.

Мидленко Владимир Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

Мидленко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Исаев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: asuga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-1816>.

Образец цитирования

Тонеев Е.А., Шагдалеев Р.Ф., Комаров А.С., Мидленко В.И., Мидленко О.В., Исаев Д.Н. Прогнозирование развития респираторных осложнений после резекции легкого. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 37–54. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-37-54.

PREDICTION OF RESPIRATORY COMPLICATIONS AFTER LUNG RESECTION

E.A. Toneev ^{1,2}, R.F. Shagdaleev ², A.S. Komarov ³, V.I. Midlenko ²,
O.V. Midlenko ², D.N. Isaev ²

¹ Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

³ Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to examine the frequency and structure of respiratory complications after lung resection, and factors influencing their development.

Materials and Methods. The study was conducted at the department of thoracic surgical oncology, Ulyanovsk Regional Oncological Clinical Hospital. The analysis included data from 468 patients who underwent lobectomy or atypical resection for neoplasms using anterolateral thoracotomy (January 01, 2021 – December 31, 2023).

Results. The incidence of respiratory complications in the postoperative period was 19.02 %. Univariate analysis revealed that smoking history, peak flow rate (PFR), predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second (pFOFEV1), surgery and lobectomy duration were significant factors for predicting the risks of respiratory complications. With a 1 % increase in PFR, the likelihood of respiratory complications decreased by 1.080 times (OR=1.080 (95 % CI 1.034–1.127)). The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) increased the risks of complications: in GOLD2 by 16.392 times (OR=16.392 (95 % CI 2.686–100.083), in GOLD3 by 35.082 times (OR=35.082 (95 % CI 1.267–970.683)). After lobectomy, the probability of complications increased by 3.251 times (OR=0.308 (95 % CI 0.105–0.899), $p=0.031$).

Conclusion. The study results showed that the incidence of postoperative respiratory complications was 19.02 %. Significant predictors of complications are COPD (GOLD 2 and GOLD 3), PFR, and lobectomy.

Key words: thoracotomy, lung resection, lobectomy, respiratory complications.

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

Author contributions

Research concept and design: Toneev E.A., Shagdaleev R.F.

Literature search, participation in the study, data processing: Komarov A.S., Midlenko V.I.

Statistical data processing: Midlenko O.V., Isaev D.N.

References

1. Ibadov R.A., Eshonkhodzhaev O.D., Ibragimov S.Kh., Turgunov B.F. Oslozhneniya rannego posleoperatsionnogo perioda posle rasshirenykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv na legkikh [Early postoperative complications following extensive lung surgery]. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2024; 4: 7–13. DOI: <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-7-13> (in Russian).

2. Stéphan F., Boucheseiche S., Hollande J., Flahault A., Cheffi A., Bazelly B., Bonnet F. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*. 2000; 118 (5): 1263–1270. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.118.5.1263>.
3. Harrison S., Sun T., Kamel M.K., Cleary C., Stiles B.M., Altorki N.K., Sedrakyan A. Do individual surgeon volumes affect outcomes in thoracic surgery? *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2019; 56 (4): 770–777. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz095>.
4. Wong M.K.H., Sit A.K.Y., Au T.W.K. Minimally invasive thoracic surgery: beyond surgical access. *Journal of thoracic disease*. 2018; 10 (Suppl 16): S1884–S1891. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.196>.
5. Baar W., Semmelmann A., Knoerlein J., Weber F., Heinrich S., Loop T. Risk Factors for Postoperative Pulmonary Complications Leading to Increased In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Thoracotomy for Primary Lung Cancer Resection: A Multicentre Retrospective Cohort Study of the German Thorax Registry. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11 (19): 5774. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11195774>.
6. Licker M.J., Widikker I., Robert J., Frey J.G., Spiliopoulos A., Ellenberger C., Schweizer A., Tschopp J.M. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *The Annals of thoracic surgery*. 2006; 81 (5): 1830–1837. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.11.048>.
7. Seder C.W., Salati M., Kozower B.D., Wright C.D., Falcoz P.E., Brunelli A., Fernandez F.G. Variation in Pulmonary Resection Practices Between The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Databases. *Ann Thorac Surg*. 2016; 101 (6): 2077–2084. DOI: [10.1016/j.athoracsur.2015.12.073](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.12.073).
8. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Borisova T.N., Breder V.V., Bychkov Yu.M., Vladimirova L.Yu., Volkov N.M., Ergnyan S.M., Zhabina A.S., Kononets P.V., Kuz'minov A.E., Levchenko E.V., Malikhova O.A., Marinov D.T., Miller S.V., Moiseenko F.V., Mochal'nikova V.V., Novikov S.N., Pikin O.V., Reutova E.V., Rodionov E.O., Sakaeva D.D., Sarantseva K.A., Semenova A.I., Smolin A.V., Sotnikov V.M., Tuzikov S.A., Turkin I.N., Tyurin I.E., Chkhikvadze V.D., Kolbanov K.I., Chernykh M.V., Chernichenko A.V., Fedenko A.A., Filonenko E.V., Nevol'skikh A.A., Ivanov S.A., Khaylova Zh.V., Gevorkyan T.G., Butenko A.V., Gil'mutdinova I.R., Gridneva I.V., Eremushkin M.A., Zernova M.A., Kasparov B.S., Kovlen D.V., Kondrat'eva K.O., Konchugova T.V., Korotkova S.B., Kru-tov A.A., Obukhova O.A., Ponomarenko G.N., Semiglazova T.Yu., Stepanova A.M., Khulamkha-nova M.M. Zlokachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i legkogo [Malignant neoplasm of the bronchi and lung]. *Sovremennaya onkologiya*. 2022; 24 (3): 269–304. DOI: [10.26442/18151434.2022.3.201848](https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201848) (in Russian).
9. El Alam R., Byrne S.C., Hammer M.M. Rate of benign nodule resection in a lung cancer screening program. *Clin Imaging*. 2023; 104: 109984. DOI: [10.1016/j.clinimag.2023.109984](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2023.109984).
10. Sengupta S. Post-operative pulmonary complications after thoracotomy. *Indian J Anaesth*. 2015; 59 (9): 618–626. DOI: [10.4103/0019-5049.165852](https://doi.org/10.4103/0019-5049.165852).
11. Wang S., Li X., Li Y., Li J., Jiang G., Liu J., Wang J. The long-term impact of postoperative pulmonary complications after video-assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer. *J Thorac Dis*. 2017; 9 (12): 5143–5152. DOI: [10.21037/jtd.2017.10.144](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.144).
12. Yepes-Temiño M.J., Monedero P., Pérez-Valdivieso J.R., Grupo Español de Anestesia Torácica. Risk prediction model for respiratory complications after lung resection: An observational multicentre study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016; 33 (5): 326–333. DOI: [10.1097/EJA.0000000000000354](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000354).
13. Shinohara S., Kobayashi K., Kasahara C., Onitsuka T., Matsuo M., Nakagawa M., Sugaya M. Long-term impact of complications after lung resections in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (5): 2024–2033. DOI: [10.21037/jtd.2019.04.91](https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.91).
14. Varga J.T. Smoking and pulmonary complications: respiratory prehabilitation. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (Suppl 5). DOI: [10.21037/jtd.2018.12.11](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.11).
15. Toneev E.A., Komarov A.S., Midlenko O.V. Prognosticheskie modeli otsenki riska razvitiya posleoperatsionnykh kardiologicheskikh i respiratornykh oslozhneniy u bol'nykh rakom legkogo [Predictive models for assessing risks of postoperative cardiac and respiratory complications in patients with lung cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 1: 41–63. DOI: [10.34014/2227-1848-2024-1-41-63](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2024-1-41-63) (in Russian).

16. Cukic V. Preoperative prediction of lung function in pneumonectomy by spirometry and lung perfusion scintigraphy. *Acta Inform Med.* 2012; 20 (4): 221–225. DOI: 10.5455/aim.2012.20.221-225.
17. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh: federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (3): 356–392. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392> (in Russian).
18. Brunelli A., Kim A.W., Berger K.I., Addrizzo-Harris D.J. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 (Suppl 5). DOI: 10.1378/chest.12-2395.
19. Lai Y., Wang X., Li P., Li J., Zhou K., Che G. Preoperative peak expiratory flow (PEF) for predicting postoperative pulmonary complications after lung cancer lobectomy: a prospective study with 725 cases. *J Thorac Dis.* 2018;10 (7): 4293–4301. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.02.
20. de Angelis P., Tan K.S., Chudgar N.P., Dycoco J., Adusumilli P.S., Bains M.S., Bott M.J., Downey R.J., Huang J., Isbell J.M., Molena D., Park B.J., Rusch V.W., Sihag S., Jones D.R., Rocco G. Operative Time is Associated With Postoperative Complications After Pulmonary Lobectomy. *Ann Surg.* 2023; 278 (6): e1259–e1266. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005696.
21. Amiraliev A.M., Pikin O.V., Ryabov A.B., Khalimon A.I., Bagrov V.A., Barmin V.V. Segmentektomiya pri pervichnykh zlokachestvennykh opukholyakh legkikh [Segmentectomy in patients with primary pulmonary malignancies]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2019; 10: 5–12. DOI: 10.17116/hirurgia20191015 (in Russian).
22. Wang B., Chen Z., Zhao R., Zhang L., Zhang Y. Development and validation of a nomogram to predict postoperative pulmonary complications following thoracoscopic surgery. *Peer J.* 2021; 9. DOI: 10.7717/peerj.12366.
23. Zhao D., Ma A., Li S., Fan J., Li T., Wang G. Development and validation of a nomogram for predicting pulmonary complications after video-assisted thoracoscopic surgery in elderly patients with lung cancer. *Front Oncol.* 2023; 13: 1265204. DOI: 10.3389/fonc.2023.1265204.
24. Yang J., Li Y., Liu Q., Li L., Feng A., Wang T., Zheng S., Xu A., Lyu J. Brief introduction of medical database and data mining technology in big data era. *J Evid Based Med.* 2020; 13 (1): 57–69. DOI: 10.1111/jebm.12373.
25. Wu W.T., Li Y.J., Feng A.Z., Li L., Huang T., Xu A.D., Lyu J. Data mining in clinical big data: the frequently used databases, steps, and methodological models. *Mil Med Res.* 2021; 8 (1): 44. DOI: 10.1186/s40779-021-00338-z.
26. Eckert C. Beyond the Spreadsheet: Data Management for Physicians in the Era of Big Data. *Surg Clin North Am.* 2023; 103 (2): 335–346. DOI: 10.1016/j.suc.2022.11.007.

Received November 15, 2024; accepted March 04, 2025.

Information about the authors

Toneev Evgeniy Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Faculty Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42. Thoracic Surgeon, Department of Thoracic Surgical Oncology, Regional Clinical Oncology Dispensary. 432017, Russia, Ulyanovsk, 12 Sentyabrya St., 90; e-mail: e.toneev@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>.

Shagdaleev Roman Fatykhovich, Teaching Assistant, Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: roman2000shagdaleev@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>.

Komarov Andrey Sergeevich, Intensivist, Head of the Anesthesiology and Resuscitation Department, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, Tret'ego Internatsionala St., 7; Teaching Assistant, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: andrey-komarov-88@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-5125-2840>.

Midlenko Vladimir Il'ich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: imefc@ulsu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4358-8484>.

Midlenko Oleg Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Hospital Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: 953151@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8076-7145>.

Isaev Dmitriy Nikolaevich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Faculty Surgery, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: asuga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9903-1816>.

For citation

Toneev E.A., Shagdaleev R.F., Komarov A.S., Midlenko V.I., Midlenko O.V., Isaev D.N. Prognozirovanie razvitiya respiratornykh oslozhneniy posle rezektsii legkogo [Prediction of respiratory complications after lung resection]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 2: 37–54. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-37-54 (in Russian).

УДК 617-089.844

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-55-66

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.А. Столяров¹, И.А. Королева¹, Л.А. Трусова^{1,2}

¹ ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия;

² ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара, Россия

Органосохраняющие операции при раке молочной железы продолжают оставаться основным методом лечения на ранних стадиях заболевания. Несмотря на уменьшение объема удаления тканей, по сравнению с мастэктомией, в послеоперационном периоде могут возникать осложнения, такие как гематомы, серомы, инфекции с образованием абсцессов и некроз кожного лоскута. Все это затрудняет заживление послеоперационной раны.

Цель. Улучшение хирургического метода лечения рака молочной железы на ранних стадиях.

Материалы и методы. Были проанализированы данные 210 женщин с раком молочной железы стадий 0–I В. Пациенты были разделены на основную и контрольную группы. В основной группе проводилось хирургическое лечение по разработанному методу, в то время как в контрольной группе применялись стандартные клинические рекомендации.

Результаты. Анализ хирургических результатов показал, что у 1,9 % пациентов основной группы был зафиксирован воспалительный инфильтрат в области послеоперационной раны, еще у 1,9 % отмечено развитие серомы. В тоже время при использовании классической хирургической техники частота возникновения осложнений в ранний послеоперационный период достигала 27,6 %.

Выводы. Разработанный метод резекции молочной железы с лим-фодиссекцией продемонстрировал снижение частоты ранних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак молочной железы, течение раневого процесса, послеоперационные осложнения.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является одной из частых патологий, встречающихся у женщин детородного возраста, и занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения [1]. При выявлении опухоли на ранних стадиях хирургический метод лечения является приоритетным. Однако, даже несмотря на наличие новейшей аппаратуры и правильность оказания оперативного пособия, у пациенток в раннем и позднем послеоперационном периоде наблюдаются раневые осложнения. Так, длительное использование дренажа может приводить к инфицированию раны и некрозу кожного лоскута. Удаление дренажной трубки в ранний послеоперационный период может стать причиной длительно существующей серомы и нагноения раны [2, 3]. Развитие послеоперационных осложнений в свою очередь приводит к отсрочке начала адъювантной терапии, долгому периоду восстановления и увеличению сроков нахождения пациента в стационаре, ухудшению психологического и

физического здоровья. По этой причине мониторинг послеоперационного периода, прогнозирование развития осложнений являются актуальными для данной категории больных.

Одним из объективных методов контроля состояния раны, который позволяет верифицировать развитие сером и абсцессов, является ультразвуковое исследование [3–5]. Минусом данного метода является констатация появившихся проблем без возможности прогнозирования.

Исследователями велись поиски других методов наблюдения за течением заживления раны (высокочастотная доплеровская ультразвуковая термография, реовазография, радиотермометрия, электромиография, лазерная доплеровская флоуметрия) [5–7]. Так, группа ученых, занимающихся лечением ожоговых ран, выяснила, что те участки кожи, которые на тепловизоре были отображены как «холодные», заживали дольше и хуже [8–10]. Кроме того, выявлено, что показатель микроциркуляции также напрямую связан с заживлением раны [11–14].

В ходе исследования был разработан способ прогнозирования развития послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы на ранних стадиях, основанный на локальной термометрии и оценке микроциркуляции.

Цель исследования. Улучшение хирургического лечения первичнооперабельного рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 210 пациенток, госпитализированных в отделение опухолей молочной железы № 1 с сентября 2020 г. по февраль 2023 г.

Критериями включения явились верифицированный диагноз РМЖ 0–IV стадий, отсутствие декомпенсации сопутствующих соматических заболеваний, наличие информированного добровольного согласия.

Критериями исключения стали наличие у пациентов РМЖ IIА–IV стадий, первично-множественных опухолей, декомпенсация сопутствующих соматических заболеваний, инъекционная наркомания.

Все пациентки по были разделены на две группы:

1. Основная группа – пациентки, которым было выполнено хирургическое лечение в объ-

еме радикальной резекции молочной железы с применением разработанного доступа (n=105).

2. Контрольная группа – пациентки, которым было выполнено лечение согласно общепринятым клиническим рекомендациям (n=105).

Формирование групп осуществлялось методом простого рандоми-зированного отбора (простая случайная выборка). Участники были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, стадии основного заболевания, молекулярно-биологическому типу опухоли. Молекулярные подтипы РМЖ были определены в соответствии с классификацией, представленной в клинических рекомендациях «Рак молочной железы» Минздрава России 2020 г. [15].

Перед госпитализацией в стационар женщины проходили стандартный комплекс обследований амбулаторно.

Для оценки микроциркуляции и локальной температуры в зоне поражения молочной железы и аксиллярной области на стороне поражения использовались комплекс «ЛАКК-М» (рис. 1) и тепловизионный аппаратно-программный комплекс «ТЦР-Мед» с программой «ИК МЕД» (рис. 2). На данную методику получен патент [16].



Рис. 1. Лазерный анализатор «ЛАКК-М»

Fig. 1. LAKK-M laser analyzer

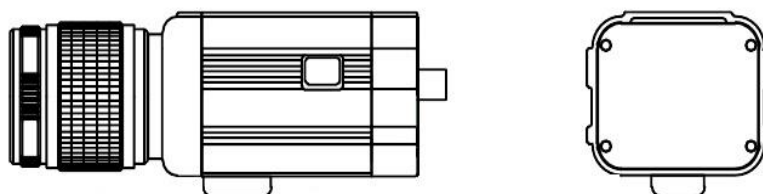


Рис. 2. Тепловизионный аппаратно-программный комплекс «ТЦР-Мед»

Fig. 2. Thermal imaging hardware and software complex "TCR-Med"

Пациентам контрольной группы были выполнены радикальная резекция молочной железы и биопсия сигнального лимфатического узла согласно традиционной методике.

Пациентам основной группы исследования операция выполнялась с применением разработанного доступа. Первым этапом двумя эллипсовидными разрезами рассекается кожа пораженной молочной железы до фасции большой грудной мышцы. Иссекается ткань молочной железы с опухолевым узлом. Вторым этапом разрез кожи продлевается до 6 см к аксиллярной области по краю большой грудной мышцы (отметка 2 на рис. 3), опускается к задней поверхности подмышечной ямки под углом 45° на протяжении 3 см (отметка 3 на рис. 3), а затем направляется к краю широчайшей мышцы спины (отметка 4 на рис. 3). Кожа и подкожная клетчатка отсепа- ровываются и отводятся вверх (отметка 5 на рис. 3). В ходе операции осуществляется изоляция вены axillaris, за которой следует диссекция жировой ткани с помощью тупфера до

выявления поверхностных вен, включая латеральную грудную и торакоэпигастральную. Для обеспечения полной видимости всех анатомических структур подмышечной впадины устанавливается ретрактор под малую грудную мышцу и проводится растяжение тканей у латерального края разреза. Поверхностные вены подвергаются перевязке и пересечению. Межреберно-плечевые нервы остаются нетронутыми в целях сохранения чувствительной иннервации медиальной части плеча. Лимфадено- диссекция начинается с экстирпации лимфатических узлов, находящихся под малой грудной мышцей. Важно сохранить сосудисто-нервный пучок, входящий в большую грудную мышцу с латеральной стороны, чтобы предотвратить ее атрофию. Отделение жировой ткани производится тупым способом с использованием тупфера. По завершении диссекции жировой клетчатки и железистой ткани производится лимфодиссекция. Устанавливается дренажная трубка, рана ушивается послойно узловыми швами. На данную методику получен патент [17].

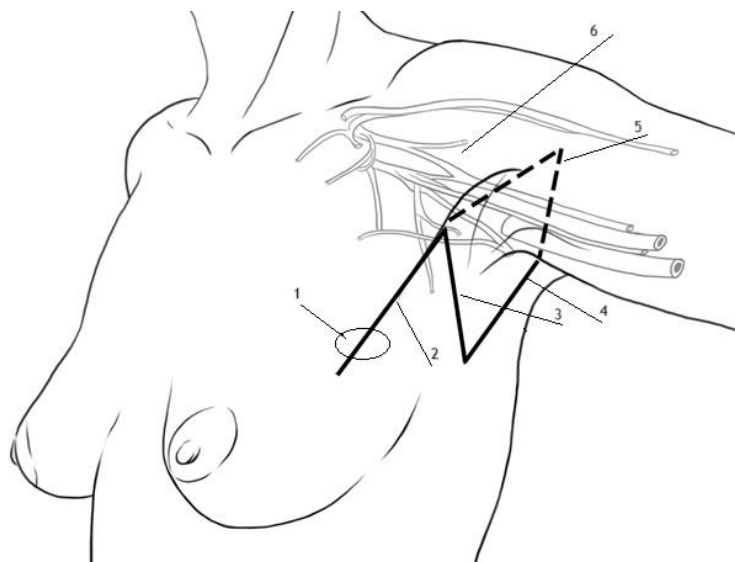


Рис. 3. Способ проведения органосохраняющей операции при раке молочной железы с локализацией опухоли в верхнем наружном квадранте: 1 – опухоль молочной железы, 2 – первая линия разреза, 3 – вторая линия разреза, 4 – третья линия разреза, 5 – отведение кожно-подкожного слоя, 6 – сосудисто-нервный пучок подмышечной ямки

Fig. 3. Method of organ-preserving surgery for breast cancer with tumor localization in the upper outer quadrant (1 – breast tumor, 2 – first incision line, 3 – second incision line, 4 – third incision line, 5 – abduction of the subcutaneous layer, 6 – neurovascular bundle of the axillary fossa)

Результаты и обсуждение. Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 23 до 72 лет (медиана – 40 лет; среднее значение – 41,46 года, стандартное отклонение – 9,81). Все пациенты были рас-

пределены по стадиям основного заболевания согласно классификации злокачественных опухолей TNM; стадирование проводилось согласно клиническим рекомендациям (табл. 1).

Таблица 1

Table 1

Характеристика пациентов по стадиям основного заболевания

The stage of the disease in the comparison groups

Стадия The TNM stage	Основная группа, n=105 Main group, n=105		Контрольная группа, n=105 Control group, n=105	
	n Frequency	%	n Frequency	%
0 (TisN0M0) Stage 0 (TisN0M0)	5	4,8	7	6,8
I A (pT1N0M0) Stage I A (pT1N0M0)	40	38,1	36	34,3
I B (T0N1miM0) Stage I B (T0N1miM0)	27	25,7	30	28,5
I B (T1N1miM0) Stage I B (T1N1miM0)	33	31,4	32	30,5
Всего Total	105	100	105	100

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по стадиям основного заболевания.

При анализе сопутствующих заболеваний нами было выявлено, что и в основной группе, и в контрольной преобладала гипертоническая болезнь: 75 (71,4 %) чел. и 77 (73,3 %) чел. соответственно. Язвенная болезнь желудка вне стадии обострения выявлена у 1 (0,95 %) чел. в каждой группе. Сахарный диабет II типа был диагностирован у 22 (20,9 %) пациенток основной группы и у 23 (21,9 %) пациенток контрольной группы; гепатит С – у 15 (14,2 %) и 14 (13,3 %) женщин соответ-

ственно. У пациентов обеих групп в качестве сопутствующей патологии наблюдалось такое заболевание, как варикозная болезнь вен нижних конечностей: в основной группе – у 44 чел., в контрольной – у 42 чел. Облитерирующий атеросклероз аорты зарегистрирован у 22 пациентов в каждой группе. Также в обеих группах выявлено ожирение I и II степени. Кроме того, у 26 участников основной группы и 25 участников контрольной группы диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Все сопутствующие заболевания находились вне обострения. Статистический анализ не выявил значимых различий между группами (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Характеристика пациентов по сопутствующим заболеваниям
Distribution of concomitant diseases in comparison groups

Сопутствующее заболевание Concomitant disease	Основная группа, n=105 Main group, n=105		Контрольная группа, n=105 Control group, n=105	
	n Frequency	%	n Frequency	%
Гипертоническая болезнь Hypertension	75	71,4	77	73,3
Язвенная болезнь желудка вне обострения Peptic ulcer without exacerbation	1	0,95	1	0,95
Сахарный диабет II типа Type 2 diabetes mellitus	22	20,9	23	21,9
Варикозная болезнь вен нижних конечностей Varicose veins of the legs	44	41,9	42	40
Облитерирующий атеросклероз аорты Obliterating atherosclerosis of the aorta	22	20,9	22	20,9
Ожирение 1 степени Obesity, Class 1	25	23,8	25	23,8
Ожирение 2 степени Obesity, Class 2	13	12,5	14	13,3
НСВ	15	14,2	14	13,3
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы Hernia of the esophageal orifice of the diaphragm	26	24,7	25	23,8

Всем пациентам выполнялось иммуногистохимическое исследование для определения рецепторного статуса заболевания (ER, PR, HER2, Ki-67).

Результаты показали, что люминальный А-подтип встречался у 23 (22 %) женщин основной группы и 21 (20 %) женщин контрольной

группы, люминальный В (HER2-позитивный) – у 21 (20 %) и 22 (21 %) чел., люминальный В (HER2-негативный) – у 22 (21 %) и 21 (20 %) чел., тройной негативный рак – у 19 (18 %) и 19 (18 %) чел., нелюминальный (HER2-позитивный) – у 20 (19 %) и 22 (21 %) пациенток соответственно (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Молекулярно-биологические подтипы опухолей в группах пациентов
Molecular biological subtypes of tumors in comparison groups

Молекулярный подтип опухоли Molecular tumor subtype	Основная группа, n=105 Main group, n=105		Контрольная группа, n=105 Control group, n=105	
	n Frequency	%	n Frequency	%
Люминальный А Luminal A	23	22	21	20

Люминальный В (HER2-негативный) luminal B, HER2-negative	22	21	21	20
Люминальный В (HER2-позитивный) Luminal B, HER2-positive	21	20	22	21
Тройной негативный фенотип Triple negative phenotype	19	18	19	18
Нелюминальный (HER2-позитивный) Non-luminal (HER2-positive)	20	19	22	21

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по молекулярным подтипам опухоли.

Для межгруппового сравнения течения раневого процесса после оперативного лечения применялся способ прогнозирования развития раневых осложнений, основанный на измерении локальной температуры и анализе показателей микроциркуляции.

Оценка микроциркуляции производилась в процессе ежедневных перевязок в разные сроки госпитализации. За нормальные принимали значения, равные 17,5–27,1 перф. ед.; они сопровождали благоприятное течение раневого

процесса без раневых осложнений. В результате исследования было установлено соответствие между степенью отклонения значений показателя микроциркуляции и заживлением послеоперационной раны. При значении показателя микроциркуляции от 7,0 до 17,4 перф. ед. отмечались воспалительные изменения в области послеоперационной раны; при выявлении значений менее 6,9 перф. ед. имели место усиление лимфостаза, рост отека верхней конечности со стороны оперативного вмешательства. при значениях выше 27,1 перф. ед. – увеличение количества геморрагического отделяемого из раны (табл. 4).

Таблица 4
Table 4

Состояние раны и показатели микроциркуляции в месте операции
Wound condition and microcirculation parameters at the surgical site

Показатель микроциркуляции, перф. ед. Microcirculation parameters, perf. units	Состояние раны Wound condition
17,5–27,1	Раневые осложнения отсутствовали, фазы раневого процесса протекали гладко. No wound complications; smooth phases of the wound healing process
8,5–17,4	Наблюдались воспалительные изменения в ране, эпителизация укладывалась в сроки нормального заживления. Inflammatory changes in the wound; epithelialization within the normal wound healing period
7,0–8,4	Сроки заживления раны затягивались. Наблюдалось увеличение срока госпитализации пациента. Delayed wound healing. Increased hospitalization period
<6,9	Наблюдалось скопление отделения лимфотической жидкости в месте выполнения лимфодиссекции. Accumulation of lymphatic fluid at the site of lymph node dissection

Во время ежедневного мониторинга было установлено, что показатель микроциркуляции в контрольной группе увеличивался с третьих суток госпитализации на $2,1 \pm 1,5$ перф. ед. В месте операции отмечались боли, гиперемия и гипертермия кожных покровов.

Пациентки обеих групп также проходили ультразвуковое исследование мягких тканей

операционного поля, которое обнаруживало гипо- и изоэхогенную зону с нечеткими неровными контурами, неоднородную по структуре.

Виды раневых осложнений, показатели микроциркуляции и локальной термометрии представлены в табл. 5.

Таблица 5
Table 5

**Соотношение показателей микроциркуляции и локальной термометрии
при различных осложнениях**

Ratio of microcirculation and local thermometry parameters in comparison groups

Показатель Parameter	Основная группа, n=105 Main group, n=105	Контрольная группа, n=105 Control group, n=105	Уровень значимости различий (p) Significance level (p)
Воспалительный инфильтрат в месте операции Surgical site infiltration			
Локальная температура, °C Local temperature, °C	38,5–38,9	38,7–39,1	0,000010
Микроциркуляция, перф. ед. Microcirculation, perf. unit	14,2–16,5	14,1–16,7	0,0010
Серома мягких тканей в области операционной раны Soft tissue seroma in the surgical wound site			
Локальная температура, °C Local temperature, °C	37,9–39,1	37,6–38,1	0,0010
Микроциркуляция, перф. ед. Microcirculation, perf. unit	14,0–15,4	14,1–15,6	0,0010

При анализе интраоперационной кровопотери было установлено, что у пациентов контрольной группы средний объем кровопотери составил 52,32 мл, в то время как у пациентов основной группы – 41,43 мл. Среднее снижение кровопотери при втором типе операции составило 22,92 %.

Осложнения после хирургического вмешательства классифицировались как ранние и поздние. Негативные явления, обнаружившиеся в первые семь дней после операции, относились к категории ранних осложнений. В контрольной группе на 2-е сут послеоперационного периода

было выявлено 2 случая подкожных гематом в месте операции (1,5×1,5 см и 2,0×1,0 см). В основной группе подобных осложнений не было. Также у 12 пациенток контрольной группы наблюдался воспалительный инфильтрат в аксиллярной области (в 1 случае размеры инфильтрата составили более 4 см, разрешение протекало медленно, несмотря на антибактериальную терапию и местное лечение). В основной группе инфильтрат имел место только у 2 чел. (табл. 6). Серома мягких тканей в области операционной раны в основной группе наблюдалась у 2 пациентов, а в контрольной – у 15 чел.

Таблица 6
Table 6Послеоперационные осложнения в группах сравнения
Postoperative complications in the comparison groups

Осложнение Complications	Основная группа, n (%) Main group, n (%)	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)
Гематома операционной раны Surgical wound hematoma	0 (0,00)	2 (1,9)
Воспалительный инфильтрат в области послеоперационной раны Inflammatory infiltration in the postop- erative wound	2 (1,9)	12 (11,4)
Серома мягких тканей в области операционной раны Soft tissues seroma in the surgical wound	2 (1,9)	15 (14,2)
Всего Total	4 (3,8)	29 (27,6)

Оценка болевого синдрома в послеоперационном периоде проводилась на основе жалоб пациенток, а также с использованием шкалы вербальных оценок (ШВО) и опросника, касающегося интенсивности боли. Было установлено, что у пациентов контрольной группы на 10 день после операции наблюдался значительный болевой синдром. Количество пациентов с интенсивностью боли 3 балла составило 30 (28,5 %) чел. При оценке показателей на день выписки было обнаружено, что боль интенсивностью 4 балла отмечена у 5 (4,7 %) чел. контрольной группы, интенсивностью 3 балла – у 27 (25,7 %) чел. В то

же время у пациенток основной группы боль интенсивностью 4 балла имела место у 3 (2,8 %) чел., а интенсивностью 3 балла – у 14 чел. (13,3 %).

Данные, полученные в ходе исследования, послужили основой для создания методики прогнозирования раневых осложнений на основе измерения микроциркуляции и локальной температуры в месте проведения операции [16].

Закключение. Разработанный метод резекции молочной железы с лимфодиссекцией значительно уменьшил количество ранних послеоперационных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Столяров С.А., Королева И.А.

Планирование эксперимента: Столяров С.А.

Сбор, обработка экспериментального материала: Трусова Л.А.

Проведение РИА-анализа, статистическая обработка данных: Трусова Л.А.

Анализ и интерпретация данных: Трусова Л.А.

Написание и редактирование текста: Трусова Л.А.

Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

2. Al-Hilli Z., Wilkerson A. Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2021; 101 (5): 845–863. DOI: 10.1016/j.suc.2021.06.014.
3. Esen E., Saydam M., Guler S., Akinci M., Bahcecioglu I.B., Gulcelik M.A., Yilmaz K.B. Successful use of minimal invasive debridement plus negative pressure wound therapy under skin flap and axillary region for refractory postmastectomy seroma: A STROBE-compliant retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (43): e31634. DOI: 10.1097/MD.00000000000031634.
4. Rao D., Xie J., Xia Y., Cao D. Comparison of Flap Fixation to Its Bed and Conventional Wound Closure with Drainage in Preventing Seroma Formation Following Mastectomy for Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2022; 46 (3): 1180–1188. DOI: 10.1007/s00266-022-02814-w.
5. Nadeem M., Sahu A. Ultrasound guided surgery under Dilutional Local Anaesthesia and no sedation in breast cancer patients. *Surgeon.* 2020;18 (2): 91–94. DOI: 10.1016/j.surge.2019.06.006.
6. Bakker A., Tello Valverde C.P., van Tienhoven G., Kolff M.W., Kok H.P., Slotman B.J., Konings I.R.H.M., Oei A.L., Oldenburg H.S.A., Rutgers E.J.T., Rasch C.R.N., van den Bongard H.J.G.D., Crezee H. Post-operative re-irradiation with hyperthermia in locoregional breast cancer recurrence: Temperature matters. *Radiother Oncol.* 2022; 167: 149–157. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.12.036.
7. Hardwicke J., Thomson R., Bamford A., Moiemmen N. A pilot evaluation study of high resolution digital thermal imaging in the assessment of burn depth. *Burns.* 2021; 39 (1): 76–81.
8. Martínez-Jiménez M.A., Ramirez-GarciaLuna J.L., Kolosovas-Machuca E.S., Drager J., González F.J. Development and validation of an algorithm to predict the treatment modality of burn wounds using thermographic scans: Prospective cohort study. *PLoS One.* 2018; 13 (11): e0206477. DOI: 10.1371/journal.pone.0206477.
9. Diehl D., Kaner D., Bockholt A., Bilhan H., Friedmann A. Microcirculation and neutrophil-related cytokine concentrations are not altered around narrow diameter implants in T2DM patients during wound healing. *Clin Oral Investig.* 2023; 27 (3): 1167–1175. DOI: 10.1007/s00784-022-04731-3.
10. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16 (4): 11–26. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
11. Secomb T.W., Pries A.R. The microcirculation: physiology at the mesoscale. *J Physiol.* 2011; 589 (5): 1047–1052. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.201541.
12. Wu Y., Fu J., Huang Y., Duan R., Zhang W., Wang C., Wang S., Hu X., Zhao H., Wang L., Liu J., Gao G., Yuan P. Biology and function of pericytes in the vascular microcirculation. *Animal Model Exp Med.* 2023; 6 (4): 337–345. DOI: 10.1002/ame2.12334.
13. Gonzalez-Woge M.A., Martin-Tellez K.S., Gonzalez-Woge R., Teran-De-la-Sancha K., de la Rosa-Abaroa M., Garcia-Cardenas F.J., Munguia-Garza P., Cervantes-Delgado P., Garcia-Tapia Prandiz L.R., Mangwani-Mordani S., Esparza-Arias N., Bargallo-Rocha J.E. Inadequate prediction of postoperative complications in breast cancer surgery: An evaluation of the ACS Surgical Risk Calculator. *J Surg Oncol.* 2021; 124 (4): 483–491. DOI: 10.1002/jso.26529.
14. Manning-Geist B., Cathcart A.M., Sullivan M.W., Pelletier A., Cham S., Muto M.G., Del Carmen M., Growdon W.B., Sisodia R.C., Berkowitz R., Worley M.Jr. Predictive validity of American College of Surgeons: National Surgical Quality Improvement Project risk calculator in patients with ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31 (10): 1356–1362. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002772.
15. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по онкологии. URL: <https://norp2030.ru/files/2019/08/024.pdf> (дата обращения: 12.12.2024).
16. Столяров С.А., Супильников А.А., Трусова Л.А. Патент РФ № 2790464; 2023.
17. Столяров С.А., Супильников А.А., Трусова Л.А. Патент РФ № 2802140; 2023.

Поступила в редакцию 22.01.2025; принята 27.02.2025.

Авторский коллектив

Столяров Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней, ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3809-4746>.

Королева Ирина Альбертовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1836-0851>.

Трусова Людмила Андреевна – ассистент кафедры хирургических болезней, ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; врач-онколог, хирург, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». 443031, Россия, г. Самара, ул. Солнечная, 50; e-mail: L-trusova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6438-685X>.

Образец цитирования

Столяров С.А., Королева И.А., Трусова Л.А. Инновационный подход к хирургическому лечению ранних стадий рака молочной железы. ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 56–66. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-55-66.

AN INNOVATIVE APPROACH TO SURGICAL TREATMENT FOR EARLY-STAGE BREAST CANCER

S.A. Stolyarov ¹, I.A. Koroleva ¹, L.A. Trusova ^{1,2}

¹ Medical University “Reaviz”, Samara, Russia;

² Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

Organ-preserving surgeries for breast cancer remain the main treatment method for early-stage breast cancer. Despite the reduction in the volume of removed tissue compared to mastectomy, such complications as hematomas, seromas, abscesses, and skin flap necrosis may occur in the postoperative period. Thus, the healing of the postoperative wound may be complicated.

The objective of the study is to improve surgical treatment for early-stage breast cancer.

Materials and Methods. The authors analyzed the data on 210 women with stages 0–1B breast cancer. The patients were divided into the main and control groups. The main group underwent surgical treatment according to the newly developed method, while in the control group standard clinical guidelines were used. Results. Analysis of surgical outcomes showed that an inflammatory surgical site infiltration was observed in 1.9 % of patients from the main group, and seroma developed in another 1.9 %. At the same time, after classical surgical treatment the incidence of complications in the early postoperative period reached 27.6 %. Conclusions: The newly developed method for mammary gland resection with lymph node dissection demonstrated a decrease in early postoperative complications.

Key words: breast cancer, wound healing process, postoperative complications.

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

Author contributions

Research concept and design: Stolyarov S.A., Koroleva I.A.

Experiment planning: Stolyarov S.A.

Experimental data collection and processing: Trusova L.A.

RIA analysis, statistical data processing of data: Trusova L.A.

Text writing and editing: Trusova L.A.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Al-Hilli Z., Wilkerson A. Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2021; 101 (5): 845–863. DOI: 10.1016/j.suc.2021.06.014.

3. Esen E., Saydam M., Guler S., Akinci M., Bahcecioglu I.B., Gulcelik M.A., Yilmaz K.B. Successful use of minimal invasive debridement plus negative pressure wound therapy under skin flap and axillary region for refractory postmastectomy seroma: A STROBE-compliant retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (43): e31634. DOI: 10.1097/MD.00000000000031634.
4. Rao D., Xie J., Xia Y., Cao D. Comparison of Flap Fixation to Its Bed and Conventional Wound Closure with Drainage in Preventing Seroma Formation Following Mastectomy for Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2022; 46 (3): 1180–1188. DOI: 10.1007/s00266-022-02814-w.
5. Nadeem M., Sahu A. Ultrasound guided surgery under Dilutional Local Anaesthesia and no sedation in breast cancer patients. *Surgeon*. 2020;18 (2): 91–94. DOI: 10.1016/j.surge.2019.06.006.
6. Bakker A., Tello Valverde C.P., van Tienhoven G., Kolff M.W., Kok H.P., Slotman B.J., Konings I.R.H.M., Oei A.L., Oldenburg H.S.A., Rutgers E.J.T., Rasch C.R.N., van den Bongard H.J.G.D., Crezee H. Post-operative re-irradiation with hyperthermia in locoregional breast cancer recurrence: Temperature matters. *Radiother Oncol*. 2022; 167: 149–157. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.12.036.
7. Hardwicke J., Thomson R., Bamford A., Moiemmen N. A pilot evaluation study of high resolution digital thermal imaging in the assessment of burn depth. *Burns*. 2021; 39 (1): 76–81.
8. Martínez-Jiménez M.A., Ramírez-García Luna J.L., Kolosovas-Machuca E.S., Drager J., González F.J. Development and validation of an algorithm to predict the treatment modality of burn wounds using thermographic scans: Prospective cohort study. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0206477. DOI: 10.1371/journal.pone.0206477.
9. Diehl D., Kaner D., Bockholt A., Bilhan H., Friedmann A. Microcirculation and neutrophil-related cytokine concentrations are not altered around narrow diameter implants in T2DM patients during wound healing. *Clin Oral Investig*. 2023; 27 (3): 1167–1175. DOI: 10.1007/s00784-022-04731-3.
10. Fedorovich A.A. Mikrososudistoe ruslo kozhi cheloveka kak ob"ekt issledovaniya [Microvascular bed of human skin as an object of study]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2017; 16 (4): 11–26. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26 (in Russian).
11. Secomb T.W., Pries A.R. The microcirculation: physiology at the mesoscale. *J Physiol*. 2011; 589 (5): 1047–1052. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.201541.
12. Wu Y., Fu J., Huang Y., Duan R., Zhang W., Wang C., Wang S., Hu X., Zhao H., Wang L., Liu J., Gao G., Yuan P. Biology and function of pericytes in the vascular microcirculation. *Animal Model Exp Med*. 2023; 6 (4): 337–345. DOI: 10.1002/ame2.12334.
13. Gonzalez-Woge M.A., Martin-Tellez K.S., Gonzalez-Woge R., Teran-De-la-Sancha K., de la Rosa-Abaroa M., Garcia-Cardenas F.J., Munguia-Garza P., Cervantes-Delgado P., Garcia-Tapia Prandiz L.R., Mangwani-Mordani S., Esparza-Arias N., Bargallo-Rocha J.E. Inadequate prediction of postoperative complications in breast cancer surgery: An evaluation of the ACS Surgical Risk Calculator. *J Surg Oncol*. 2021; 124 (4): 483–491. DOI: 10.1002/jso.26529.
14. Manning-Geist B., Cathcart A.M., Sullivan M.W., Pelletier A., Cham S., Muto M.G., Del Carmen M., Growdon W.B., Sisodia R.C., Berkowitz R., Worley M.Jr. Predictive validity of American College of Surgeons: National Surgical Quality Improvement Project risk calculator in patients with ovarian cancer undergoing interval debulking surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31 (10): 1356–1362. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002772.
15. *Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii po onkologii* [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation on oncology]. Available at: <https://nop2030.ru/files/2019/08/024.pdf> (accessed: December 12, 2024) (in Russian).
16. Stolyarov S.A., Supil'nikov A.A., Trusova L.A. *Patent RF № 2790464*; 2023 (in Russian).
17. Stolyarov S.A., Supil'nikov A.A., Trusova L.A. *Patent RF № 2802140*; 2023 (in Russian).

Received January 22, 2025; accepted February 27, 2025.

Information about the authors

Stolyarov Sergey Anatol'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Surgical Diseases, Medical University "Reaviz". 443001, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 227; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3809-4746>.

Koroleva Irina Al'bertovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Medical University "Reaviz". 443001, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 227; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1836-0851>.

Trusova Lyudmila Andreevna, Teaching Assistant, Chair of Surgical Diseases, Medical University "Reaviz". 443001, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 227; Oncologist, Surgeon, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. 443031, Russia, Samara, Solnechnaya St., 50; e-mail: L-trusova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6438-685X>.

For citation

Stolyarov S.A., Koroleva I.A., Trusova L.A. Innovatsionnyy podkhod k khirurgicheskomu lecheniyu rannikh stadiy raka molochnoy zhelezy [An innovative approach to surgical treatment for early-stage breast cancer]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2025; 2: 55–66. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-55-66 (in Russian).

УДК 617.55:617-089:615.47:611.95:616-089.844:616.3457.053.2
DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-67-77

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ И ПРИМЕНЕНИЮ НОВЫХ ПРОТЕЗИРУЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ НА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОСНОВЕ ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ СПОСОБОМ IPOM

Ю.В. Пономарева ^{1, 2}, Н.Н. Сарбаева ², М.В. Королев ²,
М.Н. Милякова ², С.А. Столяров ²

¹ ООО «АРТБИО», г. Самара, Россия;

² ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия

В современной герниологии синтетические протезы активно применяют для восстановления дефектов передней брюшной стенки. Большая доля таких имплантаций приходится на способ IPOM, который применяется более 20 лет, при этом осложнения в виде формирования спаек и миграции ранее имплантированного протеза остаются нерешенной проблемой. Это стимулирует поиск новых протезирующих материалов, способных минимизировать риски и улучшить результаты лечения пациентов с послеоперационными вентральными грыжами.

Цель исследования – оценка безопасности и функциональных характеристик ацеллюлярного дермального матрикса ксеногенного происхождения при длительной имплантации в брюшную полость in vivo.

Материалы и методы. Матрикс был получен из дермы человека путем последовательного удаления клеточных элементов, липидов и ДНК. Осуществлена оценка полноты элиминации различных компонентов, оказывающих непосредственное влияние на безопасность. Стерильные образцы имплантированы лабораторным крысам на переднюю стенку желудка после полного иссечения серозной оболочки. Через 28, 45 и 90 сут проведены гистологические и иммуногистохимические исследования адгезивных свойств, интеграции в окружающие ткани и особенностей ремезотелизации. Результаты. Матрикс продемонстрировал отсутствие адгезивных свойств и высокую биосовместимость при сохранении структуры и целостности коллагеновых фибрилл. Восстановление слоя мезотелия на его поверхности произошло только к 90-м сут.

Выводы. Полученные результаты позволяют рассматривать матрикс как перспективную альтернативу синтетическим протезам, однако для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: герниопластика, интраперитонеальная имплантация, протезирующий материал для герниопластики, брюшина, ацеллюлярный дермальный матрикс, интраперитонеальные спайки.

Введение. Синтетические протезы несколько десятилетий подряд прочно занимают свою нишу при выполнении широкого перечня реконструктивно-восстановительных и пластических операций. Стремительное развитие лапароскопических и роботических технологий не только упрочили их позицию, но и способствовали появлению целой индустрии, занимающейся усовершенствованием и созданием новых протезирующих материалов, вплоть до персонифицированных [1, 2]. В герниологии использование имплантируемых

протезов стало золотым стандартом ненатяжного закрытия дефектов передней брюшной стенки [3]. Однако поиски лучшего для этих целей материала и места для его имплантации относительно слоев передней брюшной стенки привели к разработке множества способов герниопластики, которых к настоящему времени насчитывается около 200 [4, 5]. Лидирующие позиции по числу выполняемых операций занимают IPOM и IPOM Plus, которые предполагают интраперитонеальное или ретромускулярное размещение протезирую-

шего материала в проекции грыжевых ворот [6, 7]. Не менее 9 рандомизированных многоцентровых исследований убедительно обосновывают преимущества данных методов в связи с относительной технической простотой их выполнения, низкой частотой развития раневых осложнений, сером, послеоперационного болевого синдрома, рецидивов, более короткими сроками реабилитации при удовлетворительном качестве жизни пациентов в отдаленные сроки [8]. Возможными негативными последствиями остаются осложнения: свищи, адгезия или формирование спаек, миграция протеза и др. Большинство из них обусловлено специфическими свойствами поверхности протеза.

Эволюция ПРОМ началась с использования монофиламентных неабсорбирующих материалов на основе полипропилена, полиэстера, политетрафторэтилена, продолжилась разработкой композитных материалов (полипропилен + полидиоксанон + окисленная регенерированная целлюлоза, полипропилен + политетрафторэтилен и др.) и достигла этапа создания биологических материалов в виде специально обработанного подслизистого слоя тонкой кишки, мочевого пузыря, брюшины, дермы, как правило, ксеногенного происхождения [9, 10]. Опыт применения биологических протезов для герниопластики в клинике небольшой, а результаты противоречивы, поэтому при всей своей технологичности и перспективности они остаются наименее изученными [11].

Цель исследования. Получить, оценить безопасность, адгезивные свойства и ремоделирующий потенциал ацеллюлярного дермального матрикса (АДМ) ксеногенного происхождения в условиях долгосрочной интраперитонеальной имплантации *in vivo*.

Материалы и методы. *Получение АДМ.* Образцы кожи человека получали при иссечении кожно-подкожного лоскута в ходе реконструктивно-восстановительных операций на органах брюшной полости и передней брюшной стенке. Кожные лоскуты отслаивали от подлежащей подкожно-жировой клетчатки и погружали в 0,9 % раствор натрия хлорида для

предотвращения их высыхания. Для удаления эпидермиса использовали гипертонический раствор, содержащий 0,605 г основания Трис, 4 г NaCl, 0,202 г ЭДТА в 100 мл буферного фосфатно-солевого раствора (ФСР). Децеллюляризацию дермы человека проводили 2 % раствором дезоксихолата натрия (ДХН) (AppliChem) на дистиллированной воде в течение 48 ч со сменой раствора каждые 12 ч. Затем АДМ обезжиривали 0,07 % раствором липазы (Sigma-Aldrich), приготовленным на трис-HCl-солевом буферном растворе (ТСБ, pH 7,7) с добавлением 2 % раствора ДХН. Для удаления остаточного хроматина материал обрабатывали раствором ДНК-азы (Sigma-Aldrich) с активностью 40 ед./мл на ТСБ (pH 7,4) с добавлением 10 mM MgCl₂ при 37 °C. В течение 24 ч АДМ отмывали дистиллированной водой, а затем в течение 60 ч – ФСР. Деэпителизацию, децеллюляризацию и делипидизацию, за исключением удаления ДНК, проводили на орбитальном шейкере PSU-20i (Biosan, Латвия) в режиме 250 уд./мин при комнатной температуре. Полученные лабораторные образцы АДМ подвергали стерилизации в 3 сменах 70 % этилового спирта, который отмывали стерильным 0,9 % раствором хлорида натрия.

Анализ АДМ. Количество остаточной ДНК определяли на многофункциональном планшетном ридере Infinite 200 PRO (Tecan) согласно протоколу (DNA Quantitation Kit, Sigma-Aldrich, кат. № DNAQF).

Для определения остаточного количества нейтральных липидов в АДМ использовали унифицированный метод определения триглицеридов по глицерину после проведения пробоподготовки материала протеиназой К (Sigma-Aldrich) при 60 °C.

Для оценки содержания белков в составе АДМ в камере для вертикального электрофореза VE-20 (Helicon) проводили электрофорез в полиакриламидном геле по системе Лэммли. Полученные гели окрашивали кумасси G-250. В качестве стандартов молекулярной массы использовали Thermo Scientific™ Rage-Ruler™ Brad Range Unstained Protein Ladders.

Идентификацию β-актина проводили методом вестерн-блоттинга с использованием

мышинных моноклональных антител соответствующей специфичности (Clone AC-15, Sigma-Aldrich) и вторых антител (CloneA-5906, Sigma-Aldrich), меченных пероксидазой хрена, согласно стандартному протоколу (General Protocol for Western Blotting, Bulletin 6376, Bio-Rad). Перенос белков на нитроцеллюлозную мембрану осуществляли с помощью Trans-Blot Turbo Transfer System (Bio-Rad). В качестве положительного стандарта для β -актина использовали культуру фибробластов человека.

Морфологическую структуру полученного биологического протезирующего материала изучали на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, при помощи световой и поляризационной микроскопии.

Имплантация АДМ выполнена лабораторным крысам ($n=18$) обоего пола массой 250 ± 30 г. Исследование соответствовало всем этическим принципам и нормам проведения биомедицинских экспериментов с участием животных и одобрено локальным этическим комитетом ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз» (протокол № 1 от 23.09.2022). Содержание лабораторных животных осуществляли в полном соответствии с действующими регламентами, при свободном доступе к воде и полнорационному корму. Для анестезии и аналгезии применяли тилетамин гидрохлорид и золазепам гидрохлорид в соотношении 1:1 из расчета 3 мкг/кг, вводимые парентерально на фоне предварительной седации ксилазина гидрохлоридом в дозировке 2 мкг/кг. Эвтаназию осуществляли путем введения летальной дозы (с превышением в 2–2,5 раза средней дозы с учетом массы животного) тех же препаратов.

С соблюдением принципов асептики и антисептики крысам выполняли верхнесредин-

ную лапаротомию. АДМ размерами $0,5\times 0,5$ см имплантировали на предварительно полностью десерозированную переднюю стенку тела желудка. Для предотвращения миграции образцов выполняли их фиксацию отдельными серозно-мышечными швами в четырех точках нитями на основе полипропилена 6/0. Сроки имплантации составили 28, 45 и 90 сут.

Оценка адгезивного и ремезотелизирующего потенциала АДМ. В контрольные сроки после эвтаназии широко вскрывали брюшную полость и макроскопически оценивали наличие/отсутствие адгезии. Затем АДМ иссекали вместе с подлежащими тканями передней стенки желудка. Биоматериал фиксировали в 4 % параформе на фосфатном буфере (pH 7,4), обезжизняли и заливали в парафинсодержащую среду. Аналогичным образом были обработаны полученные и ранее не имплантированные образцы АДМ. Срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, пикро-сирусом красным, крезоловым фиолетовым.

Ремезотелизирующий потенциал АДМ изучен путем оценки экспрессии HBME-1 – маркера мезотелиальных клеток после постановки иммуногистохимических реакций (ИГХ) при помощи моноклональных мышинных антител (клон HBME-1, Dako), которым предшествовал процесс восстановления антигена в 10 mM цитратном буфере (pH 6,0). Для иммуногистохимической детекции была выбрана система DAKO EnVision™ + HRP (Dako North America, Inc. Carpinteria).

Результаты. *Структура и состав АДМ.* АДМ полностью повторял фибриллярную структуру дермы человека. При этом коллагеновые волокна сосочкового слоя дермы были тонкими, но плотно переплетенными, а сетчатый слой представлен различающимися по толщине фибриллами. Клетки и их компоненты в структуре АДМ отсутствовали (рис. 1).

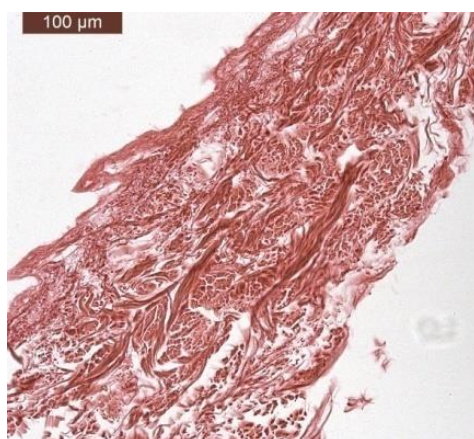


Рис. 1. Морфологическая структура АДМ человека.
Окраска гематоксилином и пикросириусом красным, $\times 10$

Fig. 1. Morphological structure of human ADM. Hematoxylin and picrosirius red staining, $\times 10$

По данным биохимического исследования, нейтральные липиды в составе образцов АДМ отсутствовали. Электрофоретическое разделение белков матрикса показало, что основным его компонентом является коллаген (белковые фракции с молекулярной массой

около и более 150 кДа). Других полос на электрофореграммах, свидетельствующих о наличии иных белков в составе образцов, выявлено не было (рис. 2а). вестерн-блоттинг продемонстрировал отсутствие белка цитоскелета фибробластов – β -актина (рис. 2б).

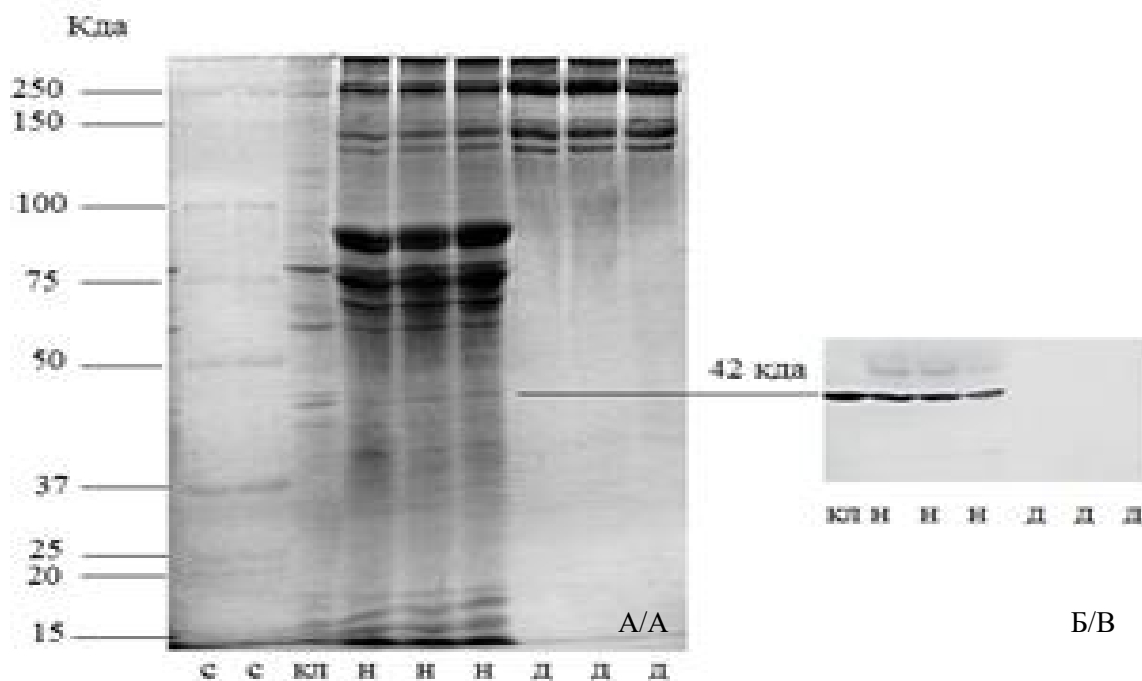


Рис. 2. Состав АДМ: а) электрофореграмма белков нативной дермы (н) и АДМ (д) в полиакриламидном геле, стандарты молекулярной массы (с) и культуры фибробластов (кл); б) вестерн-блоттинг на β -актин нативной дермы (н), АДМ (д) и культуры фибробластов человека (кл)

Fig. 2. ADM composition: а) electrophoresis of proteins of native dermis (н) and ADM (д) in polyacrylamide gel, molecular weight standards (с) and fibroblast culture (кл); б) Western Blot for β -actin of native dermis (н), ADM (д) and human fibroblast culture (кл)

Тканевая реакция на АДМ. К 28-м сут АДМ располагался на поверхности передней стенки желудка крысы и был плотно сращен с ней. Спайки между материалом и органами брюшной полости отсутствовали.

Гистологическое исследование АДМ вместе с окружающими тканями показало, что к этому сроку коллагеновые волокна исследуемых образцов полностью сохранялись, а их межфибриллярные пространства содержали в умеренном количестве мигрирующие к центру клетки — лимфоциты, макрофаги, тучные клетки и фибробласты, при этом на периферии присутствовали многочисленные тонкостенные капилляры с эритроцитами в просвете.

К 45-м и 90-м сут макроскопическое исследование показало, что имплантированные образцы АДМ полностью сохранили свой объем и были плотно сращены с подлежащими тканями передней стенки желудка крыс. Фиксация фрагментов сальника, которые без усилия и повреждения подлежащих тканей были разделены, обнаружена только в одном

случае (45 сут). В остальных наблюдениях признаки спаечного процесса в брюшной полости отсутствовали. К 90-м сут преобладающей популяцией клеток были фибробласты (от молодых до зрелых с плотными ядрами), диффузно и равномерно инфильтрирующие АДМ по всему объему. В ряде случаев в различных зонах матрикса было отмечено присутствие единичных мононуклеаров. Основной тканью, обеспечивающей сращение поверхности АДМ с мышечным слоем передней стенки желудка к 45-м сут, была рыхлая неоформленная соединительная ткань, которая к 90-м сут становилась оформленной с преобладанием волокнистого компонента. При этом такой же тканью были заполнены межфибриллярные пространства АДМ. Характерной особенностью стали признаки гиперваскуляризации зоны контакта двух поверхностей. Данные морфологического исследования также показали, что коллагеновые фибриллы АДМ по-прежнему сохраняли свою структуру и ориентацию даже на 90-е сут (рис. 3).

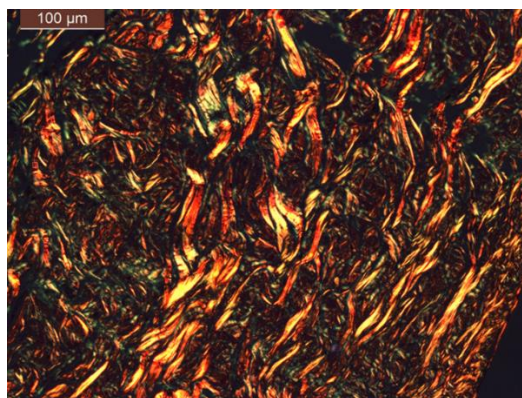


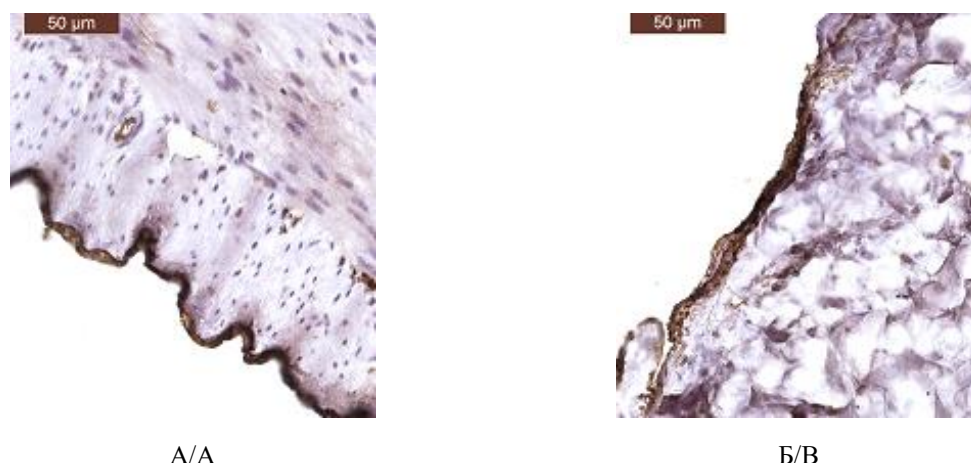
Рис. 3. Структура коллагеновых волокон АДМ после эксплантации на 90-е сут.

Окраска гематоксилином-пикросирусом красным. Поляризационная микроскопия, $\times 40$

Fig. 3. Structure of ADM collagen fibers after 90-day explantation. Hematoxylin-picrosirius red staining. Polarization microscopy, $\times 40$

На противоположной стороне АДМ, ориентированной в полость брюшины, только к 90-м сут было идентифицировано формирова-

ние слоя мезотелиальных клеток, определяемого по выраженной цитоплазматической и мембранной экспрессии ими HBME-1 (рис. 4).



А/А

Б/В

Рис. 4. Экспрессия HBME-1 мембранами клеток мезотелия: а) в intactных клетках мезотелия серозной оболочки желудка крысы, $\times 40$; б) на поверхности имплантированного ксеногенного АДМ (90-е сут), $\times 10$

Fig. 4. HBME-1 expression by mesothelial cell membranes: a) in intact mesothelial cells of the serous membrane of the rat stomach. $\times 40$; b) on the surface of implanted xenogeneic ADM (90 days), $\times 10$

Обсуждение. У 14 % пациентов в течение двух лет после IPOM-герниопластики развивается спаечная кишечная непроходимость, из них у 2,6 % она требует проведения экстренной операции, во время которой возникает до 11 % непреднамеренных энтеротомий, при этом у 53 % пациентов после адгезиолизиса спайки развиваются вновь [12]. У 83 % пациентов симптомы спаечной болезни брюшной полости приобретают хронический характер, что значительно ухудшает качество их жизни [13]. Причиной адгезивных процессов в брюшной полости является в том числе имплантированный материал, представляющий собой обширную поверхность, лишенную мезотелия. В целях компенсации в организме инициируется каскад процессов, ведущих либо к формированию неоперитонеума, либо к развитию спаек.

Особенностью регенеративных процессов на поверхности имплантированных материалов является восстановление слоев брюшины (в большей степени не с краев, а диффузно) за счет флотирующих мезотелиальных клеток, которые способны прикрепляться к поверхности протеза [14]. Большинство применяемых в настоящее время синтетических имплантов для герниопластики имеет гидрофобную антиадгезивную поверхность, на которую дополнительно может наноситься антиадгезив-

ное покрытие в виде мембран или вязких гелей, что сдерживает либо препятствует формированию неоперитонеума. Основной проблемой остается краткосрочность создаваемых антиадгезивных барьеров в связи с короткими сроками их биорезорбции и более длительным периодом полного восстановления мезотелиального слоя брюшины. Поэтому большинство антиадгезивных гелей или покрытий в составе материала может быть рассмотрено как временная профилактическая и далеко не всегда эффективная мера при IPOM-герниопластике.

Комплексным решением проблемы могут стать биологические протезы на основе аллогенных и ксеногенных тканей. В последние годы произошел значительный прогресс в технологиях создания биологических материалов для герниопластики [15].

В ходе экспериментального исследования был получен ксеногенный протез на основе дермы человека. Для клинического применения предполагается создание идентичного материала из дермы свиней. Обязательным условием безопасности в настоящем исследовании являлось полное удаление всех клеток и их фрагментов, а также нейтральных липидов и значимое снижение количества ДНК. При этом контроль полноты удаления всех клеточных компонентов осуществлен при помощи

комплекса методов, включая морфологический, а оценка целостности коллагеновых фибрилл и их организация изучена при помощи поляризационной микроскопии. Данные электрофореграмм подтвердили, что основным компонентом АДМ был коллаген при отсутствии белка цитоскелета фибробластов β -актина, который известен как мощный индуктор аутоиммунных процессов [16].

Имплантация АДМ в полностью десерозированную переднюю стенку желудка крыс не приводила к формированию даже единичных спаек практически у всех животных. Основным риском, связанным с применением биологических протезов, является их быстрая резорбция с потерей прочности, что может приводить к рецидиву грыжи. В данном наблюдении образцы сохраняли свою целостность на 90-е сут с момента имплантации, при этом оставались плотно сращенными с десерозированной передней стенкой желудка крыс. Ха-

рактерной особенностью АДМ стала возможность формирования неоперитонеума на его поверхности, обращенной в брюшную полость, однако это было подтверждено по выраженной цитоплазматической и мембранной экспрессии мезотелиоцитами НВМЕ-1 только на 90-е сут. В естественных условиях, напротив, поврежденный слой мезотелия полностью восстанавливается в течение 7–14 дней [17]. Объяснить причины отсроченного восстановления мезотелия на поверхности АДМ без формирования спаек пока не представилось возможным.

Таким образом, полученный по разработанной технологии АДМ является безопасным, не проявляет адгезивных свойств при интраперитонеальной имплантации и обладает достаточным ремезотелизирующим потенциалом *in vivo*, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного биологического протеза для герниопластики способом ИРОМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Пономарева Ю.В., Сарбаева Н.Н.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Королев М.В., Милякова М.Н., Столяров С.А.

Анализ и интерпретация данных: Пономарева Ю.В., Королев М.В.

Написание и редактирование текста: Пономарева Ю.В., Сарбаева Н.Н., Королев М.В., Милякова М.Н., Столяров С.А.

Литература

1. Luan F., Cao W., Cao C., Li B., Shi X., Gao C. Construction and properties of the silk fibroin and polypropylene composite biological mesh for abdominal incisional hernia repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 10: 949917. DOI: 10.3389/fbioe.2022.949917.
2. Потапов П.А., Тимошенко Д.С., Армашов В.П. Роботическая хирургия: вчера, сегодня, завтра. *Хирургия.* 2022; 11: 29–35.
3. Протасов А.В., Каляканова И.О., Каутова З.С. Выбор импланта для герниопластики вентральных грыж. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2018; 22 (3): 258–264.
4. Паршиков В.В. Протезирующая пластика брюшной стенки в лечении вентральных и послеоперационных грыж: классификация, терминология и технические аспекты (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2015; 7 (2): 138–152.
5. Гогия Б.Ш., Аляутдинов Р.Р., Копыльцов А.А., Токарева Т.В. Современный взгляд на лечение послеоперационных грыж брюшной стенки. *Consilium Medicum.* 2016; 2 (2): 6–8.
6. Bittner R., Bain K., Bansal V.K., Berrevoet F., Bingener-Casey J., Chen D., Chen J., Chowbey P., Dietz U.A., de Beaux A., Ferzli G., Fortelny R., Hoffmann H., Iskander M., Ji Z., Jorgensen L.N., Khullar R., Kirchhoff P., Köckerling F., Kukleta J., LeBlanc K., Li J., Lomanto D., Mayer F., Meytes V., Misra M., Morales-Conde S., Niebuhr H., Radvinsky D., Ramshaw B., Ranev D., Reinbold W., Sharma A., Schrittwieser R., Stechemesser B., Sutedja B., Tang J., Warren J., Weyhe D., Wiegeling A., Woeste G.,

- Yao Q.* Update of Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS))–Part A. *Surg Endosc.* 2019; 33 (10): 3069–3139. DOI: 10.1007/s00464-019-06907-7.
7. *Бурдаков В.А., Матвеев Н.Л., Уханов А.И.* Эволюция методов эндоскопической вентральной герниопластики. *Московский хирургический журнал.* 2018; 3: 130–130.
 8. *Ali F., Sandblom G., Wikner A., Wallin G.* Laparoscopic ventral and incisional hernia repair using intra-peritoneal onlay mesh with peritoneal bridging. *Hernia.* 2022; 26 (2): 635–646. DOI: 10.1007/s10029-021-02502-9.
 9. *Горский В.А., Сивков А.С., Эттингер А.П.* Экспериментальная и клиническая оценка возможности использования коллагеновой субстанции для внутрибрюшинной пластики вентральных грыж. *Актуальные вопросы медицины. Инновационные технологии в хирургии.* 2018; 1: 10–12.
 10. *Pascual G., Benito-Martinez S., Rodriguez M., Perez-Kohler B., Garcia-Moreno F., Bellon J.M.* Behaviour at the peritoneal interface of next-generation prosthetic materials for hernia repair. *Surg. Endosc.* 2022; 36 (1): 579–590. DOI: 10.1007/s00464-021-08320-5.
 11. *Ball C.G., Kirkpatrick A.W., Stuleanu T., Rosen M.J., Eberle T.L.* Is the type of biomesh relevant in the prevention of recurrence following abdominal wall reconstruction? A randomized controlled trial. *Can J Surg.* 2022; 65 (4): E541–E549. DOI: 10.1503/cjs.020621.
 12. *Soare A.M., Cârțu D., Nechita S.L., Andronic O., Șurlin V.* Complications of Intraperitoneal Mesh Techniques for Incisional Hernia – A Systematic Review. *Chirurgia (Bucur).* 2021; 116 (6 Suppl): S36–S42.
 13. *Tang C.L., Jayne D.G., Seow-Choen F., Ng Y.Y., Eu K.W., Mustapha N.A.* A randomized controlled trial of 0.5 % ferric hyaluronate gel (Intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery. *Ann Surg.* 2006; 243 (4): 449–455. DOI: 10.1097/01.sla.0000207837.71831.a2.
 14. *Mutsaers S.E., Prêle C.M., Pengelly S., Herrick S.E.* Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil Steril.* 2016; 106 (5): 1018–1024. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.005.
 15. *Biological Mesh: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines – An Update [Internet].* Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
 16. *Kumari R., Ven K., Chastney M., Kokate S.B., Peränen J., Aaron J., Kogan K., Almeida-Souza L., Kremneva E., Poincloux R., Chew T.L., Gunning P.W., Ivaska J., Lappalainen P.* Focal adhesions contain three specialized actin nanoscale layers. *Nat Commun.* 2024; 15 (1): 2547. DOI: 10.1038/s41467-024-46868-7.
 17. *Herrick S.E., Wilm B.* Post-Surgical Peritoneal Scarring and Key Molecular Mechanisms. *Biomolecules.* 2021; 11 (5): 692. DOI: 10.3390/biom11050692.

Поступила в редакцию 17.03.2025; принята 12.05.2025.

Авторский коллектив

Пономарева Юлия Вячеславовна – доктор медицинских наук, директор, ООО «АРТБИО». 443009, Россия, г. Самара, ул. Воронежская, 7; директор НИИ медицинских персонифицированных биотехнологий, ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: jvponomareva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7713-4926>.

Сарбаева Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ медицинских персонифицированных биотехнологий, ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: sarbaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-3437>.

Королев Михаил Вадимович – аспирант кафедры хирургических болезней, ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: korolevmikhailv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1367-6590>.

Милякова Марина Николаевна – кандидат биологических наук, специалист по клинко-лабораторной диагностике, ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: kirja_cat@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2371-5036>.

Столяров Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней, ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227; e-mail: stolyarovsamara@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9009-6629>.

Образец цитирования

Пономарева Ю.В., Сарбаева Н.Н., Королев М.В., Милякова М.Н., Столяров С.А. Теоретические и практические подходы к созданию и применению новых протезирующих материалов на биологической основе для герниопластики способом IPOM. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 67–77. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-67-77.

THEORETICAL AND PRACTICAL APPROACHES TO DEVELOPMENT AND APPLICATION OF NEW PROSTHETIC BIO-MATERIALS FOR HERNIOPLASTY WITH IPOM TECHNIQUE

Yu.V. Ponomareva ^{1,2}, N.N. Sarbaeva ², M.V. Korolev ², M.N. Milyakova ², S.A. Stolyarov ²

¹ ARTBIO, Samara, Russia;

² Reaviz Medical University, Samara, Russia

In modern herniology, synthetic prostheses are widely used to repair defects in the anterior abdominal wall. For over 20 years, the IPOM technique has been used for a large proportion of such implantations. However, such complications as adhesion formation and migration of a previously implanted prosthesis remain an unsolved problem. Thus, the search for new prosthetic materials is driven by the need to minimize risks and improve treatment outcomes, particularly for patients with postoperative ventral hernias.

The aim of the study was to evaluate the safety and functional characteristics of a xenogeneic acellular dermal matrix during long-term implantation into the abdominal cavity in vivo.

Materials and Methods. The matrix was obtained from human dermis by successive removal of cellular elements, lipids and DNA. The assessment indicated that all safety-relevant components were eliminated. Sterile samples were implanted on the anterior wall of the stomach of the laboratory rats after complete excision of the serous membrane. Histological and immunohistochemical studies of adhesive properties, surrounding tissue integration and remesothelialization were performed after 28, 45 and 90 days.

Results. The matrix demonstrated the absence of adhesive properties and high biocompatibility while maintaining the structure and integrity of collagen fibrils. Mesothelial healing was observed only by day 90.

Conclusion. The obtained results allow us to consider the matrix as a promising alternative to synthetic prostheses. However, the current study requires more investigation to fully understand a topic.

Key words: hernioplasty, intraperitoneal implantation, prosthetic material for hernioplasty, peritoneum, acellular dermal matrix, intraperitoneal adhesions.

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

Author contributions

Research concept and design: Ponomareva Yu.V., Sarbaeva N.N.

Literature search, participation in the study, data processing: Korolev M.V., Milyakova M.N., Stolyarov S.A.

Data analysis and interpretation: Ponomareva Yu.V., Korolev M.V.

Text writing and editing: Ponomareva Yu.V., Sarbaeva N.N., Korolev M.V., Milyakova M.N., Stolyarov S.A.

References

1. Luan F., Cao W., Cao C., Li B., Shi X., Gao C. Construction and properties of the silk fibroin and polypropylene composite biological mesh for abdominal incisional hernia repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 10: 949917. DOI: 10.3389/fbioe.2022.949917.
2. Potapov P.A., Timoshenko D.S., Armashov V.P. Roboticheskaya khirurgiya: vchera, segodnya, zavtra [Robotic-assisted surgery: yesterday, today, tomorrow]. *Khirurgiya.* 2022; 11: 29–35 (in Russian).
3. Protasov A.V., Kalyakanova I.O., Kaitova Z.S. Vybor implanta dlya gernioplastiki ventral'nykh gryzh [The choice of implant for hernioplasty of postoperative ventral hernias]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina.* 2018; 22 (3): 258–264 (in Russian).

4. Parshikov V.V. Proteziruyushchaya plastika bryushnoy stenki v lechenii ventral'nykh i posleoperatsionnykh gryzh: klassifikatsiya, terminologiya i tekhnicheskie aspekty (obzor) [Abdominal wall prosthetic repair in ventral and incisional hernia treatment: classification, terminology and technical aspects (review)]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2015; 7 (2): 138–152 (in Russian).
5. Gogiya B.Sh., Alyautdinov R.R., Kopyl'tsov A.A., Tokareva T.V. Sovremennyy vzglyad na lechenie posleoperatsionnykh gryzh bryushnoy stenki [The modern view on the treatment of postoperative abdominal wall hernias]. *Consilium Medicum*. 2016; 2 (2): 6–8 (in Russian).
6. Bittner R., Bain K., Bansal V.K., Berrevoet F., Bingener-Casey J., Chen D., Chen J., Chowbey P., Dietz U.A., de Beaux A., Ferzli G., Fortelny R., Hoffmann H., Iskander M., Ji Z., Jorgensen L.N., Khullar R., Kirchhoff P., Köckerling F., Kukleta J., LeBlanc K., Li J., Lomanto D., Mayer F., Meytes V., Misra M., Morales-Conde S., Niebuhr H., Radvinsky D., Ramshaw B., Ranev D., Reinbold W., Sharma A., Schrittwieser R., Stechemesser B., Sutedja B., Tang J., Warren J., Weyhe D., Wiegering A., Woeste G., Yao Q. Update of Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS))-Part A. *Surg Endosc*. 2019; 33 (10): 3069–3139. DOI: 10.1007/s00464-019-06907-7.
7. Burdakov V.A., Matveev N.L., Ukhanov A.I. Evolyutsiya metodov endoskopicheskoy ventral'noy gernioplastiki [Evolution of endoscopic ventral hernioplasty methods]. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal*. 2018; 3: 130–130 (in Russian).
8. Ali F., Sandblom G., Wikner A., Wallin G. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair using intra-peritoneal onlay mesh with peritoneal bridging. *Hernia*. 2022; 26 (2): 635–646. DOI: 10.1007/s10029-021-02502-9.
9. Gorskiy V.A., Sivkov A.S., Ettinger A.P. Eksperimental'naya i klinicheskaya otsenka vozmozhnosti ispol'zovaniya kollagenovoy substantzii dlya vnutribryushinnoy plastiki ventral'nykh gryzh [Experimental and clinical evaluation of using a collagen substance for intraperitoneal plastic surgery for ventral hernias]. *Aktual'nye voprosy meditsiny. Innovatsionnye tekhnologii v khirurgii*. 2018; 1: 10–12 (in Russian).
10. Pascual G., Benito-Martinez S., Rodriguez M., Perez-Kohler B., Garcia-Moreno F., Bellon J.M. Behaviour at the peritoneal interface of next-generation prosthetic materials for hernia repair. *Surg. Endosc*. 2022; 36 (1): 579–590. DOI: 10.1007/s00464-021-08320-5.
11. Ball C.G., Kirkpatrick A.W., Stuleanu T., Rosen M.J., Eberle T.L. Is the type of biomesh relevant in the prevention of recurrence following abdominal wall reconstruction? A randomized controlled trial. *Can J Surg*. 2022; 65 (4): E541–E549. DOI: 10.1503/cjs.020621.
12. Soare A.M., Cârțu D., Nechita S.L., Andronic O., Șurlin V. Complications of Intraperitoneal Mesh Techniques for Incisional Hernia – A Systematic Review. *Chirurgia (Bucur)*. 2021; 116 (6 Suppl): S36–S42.
13. Tang C.L., Jayne D.G., Seow-Choen F., Ng Y.Y., Eu K.W., Mustapha N.A. A randomized controlled trial of 0.5 % ferric hyaluronate gel (Intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery. *Ann Surg*. 2006; 243 (4): 449–455. DOI: 10.1097/01.sla.0000207837.71831.a2.
14. Mutsaers S.E., Prêle C.M., Pengelly S., Herrick S.E. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil Steril*. 2016; 106 (5): 1018–1024. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.005.
15. *Biological Mesh: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines – An Update* [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
16. Kumari R., Ven K., Chastney M., Kokate S.B., Peränen J., Aaron J., Kogan K., Almeida-Souza L., Kremneva E., Poincloux R., Chew T.L., Gunning P.W., Ivaska J., Lappalainen P. Focal adhesions contain three specialized actin nanoscale layers. *Nat Commun*. 2024; 15 (1): 2547. DOI: 10.1038/s41467-024-46868-7.
17. Herrick S.E., Wilm B. Post-Surgical Peritoneal Scarring and Key Molecular Mechanisms. *Biomolecules*. 2021; 11 (5): 692. DOI: 10.3390/biom11050692.

Received March 17, 2025; accepted May 12, 2025.

Information about the authors

Ponomareva Yuliya Vyacheslavovna, Doctor of Sciences (Medicine), Director, ARTBIO. 443009, Russia, Samara, Voronezhskaya St., 7; Director, Research Institute of Medical Personalized Biotechnologies, Reaviz Medical University. 443001, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 227; e-mail: jvponomareva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7713-4926>.

Sarbaeva Natal'ya Nikolaevna, Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher, Research Institute of Medical Personalized Biotechnologies, Reaviz Medical University. 443001, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 227; e-mail: sarbaeva@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-3437>.

Korolev Mikhail Vadimovich, Postgraduate Student, Chair of Surgical Diseases, Reaviz Medical University. 443001, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 227; e-mail: korolevmikhailv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1367-6590>.

Milyakova Marina Nikolaevna, Candidate of Sciences (Biology), Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics, Reaviz Medical University. 443001, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 227; e-mail: kirja_cat@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2371-5036>.

Stolyarov Sergey Anatol'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Surgical Diseases, Reaviz Medical University. 443001, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 227; e-mail: stolyarovsamar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9009-6629>.

For citation

Ponomareva Yu.V., Sarbaeva N.N., Korolev M.V., Milyakova M.N., Stolyarov S.A. Teoreticheskie i prakticheskie podkhody k sozdaniyu i primeneniyu novykh proteziruyushchikh materialov na biologicheskoy osnove dlya gernioplastiki sposobom IPOM [Theoretical and practical approaches to development and application of new prosthetic bio-materials for hernioplasty with IPOM technique]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2025; 2: 67–77. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-67-77 (in Russian).

УДК 618.182-089.84:618.1-089
DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-78-93

ПРОФИЛАКТИКА ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ И MESH-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ЭКСТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

А.В. Колсанова¹, Е.С. Каторкина¹, А.В. Колсанов¹, Ф.Ф. Миннуллина²,
С.Е. Каторкин¹, С.Н. Чемидронов¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия;

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия

Использование mesh-имплантов в реконструктивной хирургии пролапса тазовых органов (ПТО) может привести к интраоперационным и mesh-ассоциированным осложнениям, имеющим серьезные последствия и снижающим качество жизни.

Цель. Снизить частоту интраоперационных и mesh-ассоциированных осложнений путем применения персонализированного 3D-моделирования, планирования и интраоперационной навигации.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование 93 пациенток, оперированных с использованием троакарных и анкерных mesh-систем. В 1-й (n=32) и во 2-й (n=30) группах применялись соответственно троакарная и анкерная mesh-системы без построения 3D-модели. В 3-й группе (n=31) при установке анкерной mesh-системы применяли 3D-моделирование органов таза, планирование и интраоперационную навигацию. Регистрировались время операции, кровопотеря, пери- и послеоперационные осложнения. Эффективность лечения определялась достижением анатомического излечения: стадия POP-Q ≤1.

Результаты. Применение 3D-моделирования и хирургической навигации в 3-й группе позволили снизить травматичность операции, кровопотерю и количество гематом, исключить повреждение тазовых органов. В 1-й группе зафиксировано по 1 (3,1 %) случаю интраоперационной травмы уретры, мочевого пузыря и талимпонады мочеточника. В 2-й группе у 1 (3,3 %) чел. имело место повреждение мочевого пузыря. Объем кровопотери в 1-й группе составил 268,6±25,8 мл, во 2-й группе – 67,8±54,6 мл, в 3-й группе – 59,4±23,6 мл. В 1-й группе через 3 мес. mesh-осложнения включали: эрозии слизистой оболочки влагалища – у 3 (9,4 %) чел., вагинальные синехии – у 1 (3,1 %) чел., усадка сетки – у 1 (3,1 %) чел., диспареуния и боль – у 5 (15,6 %) чел. Во 2-й и 3-й группах пациенток эрозии слизистой оболочки влагалища выявлены в 2 (6,7 %) и 1 (3,2 %) наблюдения соответственно. Анатомический успех достигнут у 91,4 % пациенток.

Выводы. Предоперационное 3D-моделирование и интраоперационная навигация позволяют выполнять коррекцию ПТО с учетом индивидуальных топографических особенностей и сократить количество осложнений.

Ключевые слова: передне-апикальная пластика, 3D-моделирование, хирургическая навигация, осложнение с использованием сетки, пролапс тазовых органов, трансвагинальная сетка, оперативная гинекология.

Введение. По оценкам большинства исследователей, сегодня наблюдается явная тенденция к значительному росту числа заболеваний тазового дна, различные комбинации которых имеют место у 26 % женщин старше 45 лет, 30 % женщин старше 50 лет, приближаясь затем к 80 % [1]. Пациентки с пролапсом тазовых органов (ПТО), дисфункцией тазового дна, колоректальными симптомами,

нарушениями мочеиспускания и сексуальной дисфункцией отмечают значительное снижение качества жизни (КЖ) во всех его проявлениях [2]. Возрастающая заболеваемость ПТО трудоспособного населения, большое количество рецидивов с необходимостью повторных оперативных вмешательств, которым подвергаются более 30 % пациенток, свидетельствуют о том, что проблема лечения данной патологии

для современного здравоохранения является чрезвычайно актуальной [3].

Наиболее распространенными методами хирургической коррекции ПТО являются восстановление влагалища с использованием собственных тканей или хирургических синтетических имплантов (mesh-технологии). Однако кольпорафия имеет высокую частоту рецидивов, достигающую 50–52 % [4]. По данным сравнительного ретроспективного исследования, проведенного V. Wong et al., частота рецидивов при использовании mesh-технологий составляла 31 %, тогда как при простой кольпорафии она была статистически значимо выше – 79 % ($p=0,003$) [5]. Поэтому большинство национальных и международных руководств и клинических рекомендаций поддерживают использование хирургических синтетических сетчатых имплантов в реконструктивной хирургии ПТО, отмечая, что частота хороших клинических результатов как при краткосрочном, так и при долгосрочном наблюдении достигает 94–98 % [6, 7].

Однако применение синтетических имплантатов может привести к интраоперационным (кровотечение и ранение органов таза), послеоперационным (гематомы влагалища, послеоперационное расхождение швов) и связанным с использованием mesh-технологий (эрозия стенки влагалища; синехии влагалища; деформация протеза и стенки влагалища; протрузия или миграция импланта; хроническая тазовая боль; диспареуния; инфицирование и формирование свищей) осложнениям, которые могут иметь серьезные последствия [8].

В настоящее время основными групповыми факторами риска развития осложнений, связанных с установкой синтетического сетчатого импланта при коррекции ПТО, являются его характеристики, особенности реактивности организма пациентки на инородное тело и техника выполнения операции [9]. Существуют два принципиально разных способа крепления рукавов сетчатого импланта. При троакарном способе для проведения рукава импланта через ткани пациента используется металлический проводник. Для анкерного способа применяются импланты, рукава которых

оснащены специальными крепежными системами, состоящими из полипропиленового анкера с прикрепленным полипропиленовым швом и надежно фиксирующими крестцово-остистую связку, вследствие чего они не нуждаются в «слепом» проведении через мягкие ткани. Для достижения целевых анатомических областей, выполнения точной и более безопасной установки анкера с минимальным хирургическим разрезом используются выдвижные эргономичные направляющие, облегчающие введение, размещение и освобождение анкера под правильным углом [10].

Но и при применении анкерной методики в ходе фиксации импланта к сакроспинальной связке существует риск травмирования органов и сосудов таза, надкостницы седалищных костей, что может привести к формированию периостита и клинически проявляется выраженным болевым синдромом. В связи с чем разработка и применение предоперационных персонализированных диагностических методов продолжают оставаться актуальными [11]. К наиболее перспективным относятся современные технологии 3D-моделирования, предоперационного планирования и виртуальной интраоперационной навигации [12]. Они способствуют выстраиванию оптимальной персонализированной тактики оперативного вмешательства, повышению его прецизионности благодаря учету индивидуальных анатомических и топографических особенностей, снижению частоты интраоперационных осложнений, проведению операций согласно технологиям Fast Track [13].

Цель исследования. Снизить частоту интраоперационных и mesh-ассоциированных осложнений после трансвагинальной экстраперитонеальной хирургической коррекции ПТО с использованием троакарных и анкерных mesh-систем путем применения персонализированного предоперационного 3D-моделирования, планирования и интраоперационной навигации.

Материалы и методы. В период 2018–2024 гг. проведено двуцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование, включившее 93 пациенток в возрасте 50–65 лет, которым в условиях гинекологиче-

ского отделения Клиник СамГМУ и отделения гинекологии № 2 ГАУЗ ГКБ № 7 им. М.Н. Садыкова была выполнена вагинальная экстраперитонеальная кольпопексия ПТО с использованием троакарных (Prolift, Johnson&Johnson, США; «Пелвикс», «Линтекс», РФ) и анкерных (Calistar S, Promedon, Аргентина) mesh-систем. В течение 36 мес. послеоперационного периода женщины находились под амбулаторным наблюдением. Это позволило всесторонне изучить и детально проанализировать особенности развития интраоперационных, ранних и поздних mesh-ассоциированных осложнений. Соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации, Правила надлежащей клинической практики и Правила клинической практики в Российской Федерации.

Критерии включения: нефертильность женщины, возраст 50–65 лет, подтвержденный симптоматический передний ПТО (по данным акушерско-гинекологического, ультразвукового и КТ-исследований) с POP-Q ≥ 2 (соответствует Aa, Ba ≥ -1 см и, где применимо, C $\geq -1/2$ TVL); состояние менопаузы; клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани; согласие пациенток на применение mesh-систем при показаниях к оперативному лечению ПТО в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: фертильность женщины; возраст более 65 лет (в связи с возрастанием хирургического и анестезиологического рисков, а также вероятности mesh-ассоциируемых осложнений); отягощенный соматический и инфекционный анамнез; активная или латентная инфекция половых органов; воспалительные заболевания органов малого таза; рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей; декомпенсированный сахарный диабет; текущее лечение кортикостероидами; аллергия на полипропилен; склонность к формированию келоидных или гипертрофических рубцов; отсутствие возможности или желания заполнять анкеты (самостоятельно или с помощью интервью),

и/или следовать запланированным посещениям, и/или подписывать информированное согласие.

Критерии исключения: острое или декомпенсация хронического соматического заболевания; острое инфекционное заболевание; впервые выявленное онкологическое заболевание; отказ от ответов на вопросы, осмотра или инструментального обследования.

Диагностика ПТО и послеоперационных осложнений соответствовала требованиям IUGA и ICS [14]. Всем пациентам проведено предоперационное клиническое обследование согласно клиническим рекомендациями Минздрава России «Выпадение женских половых органов». Фиксировалась стадия пролапса на основе системы POP-Q [14]. Перед операцией с помощью трансвагинального УЗИ проводилась оценка эндометрия; при наличии показаний – аспирационная биопсия. Для коррекции гипопострогении при отсутствии противопоказаний рекомендовалось вагинальное применение эстрогенсодержащих препаратов.

Синтетические сетчатые импланты устанавливались по стандартизированным методикам в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя и стандартами SCENIHR [15]. За 30 мин до операции проводилась краткосрочная профилактика антибиотиками («Цефазолин» 2,0 г). Операции проводились под спинальной анестезией в положении Тренделенбурга. На 24 ч устанавливали трансуретральный катетер Фолея. Вагинальный разрез ушивали без иссечения влажной эпителии с использованием рассасывающегося шовного материала 2–0. На 24 ч во влагалище помещали марлевый тампон, пропитанный мазью «Левомеколь» (РФ). Пациентки активизировались через 8 ч после оперативного вмешательства. Проводилась ежедневная местная антисептическая обработка влагалища. В раннем послеоперационном периоде обезболивание, антибактериальная профилактика и предотвращение венозных тромбоэмболических осложнений осуществлялись в соответствии принципами ускоренного восстановления после хирургических операций ERAS, адаптированных для пациентов гинекологического профиля [16]. Контролировали

объем мочи, показатели общего анализа крови, выполняли УЗИ органов малого таза. В послеоперационном периоде назначали эстриол в дозировке 0,5 мг в виде вагинальных суппозиторий на ночь на срок не менее 6 мес. Пациенткам с признаками эстрогенного дефицита проводили более длительную (до 24 мес.) местную гормональную терапию.

Для получения виртуальной топографо-анатомической 3D-модели органов таза применялась разработанная Институтом инновационного развития СамГМУ система «Автоплан» (регистрационный заявки на изобретение

№ 202511129). В создании персонализированной 3D-модели участвовали гинекологи и колопроктологи, рентгенологи и программисты. Полученные в результате КТ с болюсным контрастированием данные загружались в систему «Автоплан» в формате DICOM. В автоматическом режиме с помощью функции улучшенного сглаживания проводилась сегментация костей и мочеполовых органов таза, кровеносных сосудов, кишечника и мышц. Затем выполнялось построение объемной полигональной персонализированной 3D-модели органов таза и осуществлялся ее анализ (рис. 1).

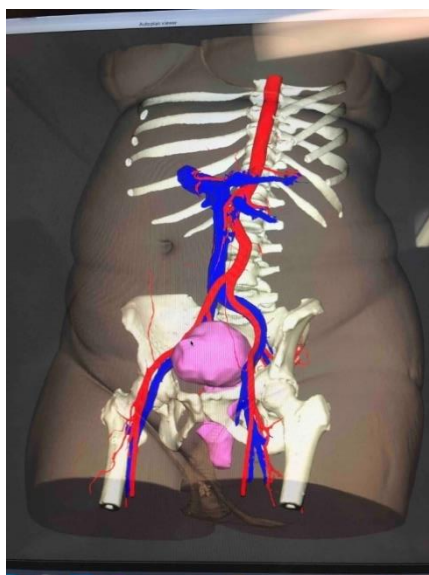


Рис. 1. Фрагмент персонализированной 3D-модели при ПТО

Fig. 1. Fragment of a personalized 3D model for pelvic organ prolapse

Этап навигации начинался с формирования предварительного плана хирургической коррекции ПТО с обозначением навигационных меток для проведения разреза и фиксации mesh-импланта. Применение программно-аппаратного комплекса позволяло на мониторах оценить объемное изображение органов таза в режиме диалога с визуализацией подтканевых структур и сосудов. Затем на адаптированной 3D-модели появлялись метки навигации, с помощью которых позиционировалось место проведения разреза и анкерной фиксации.

Для оценки результатов хирургических и mesh-осложнений были сформированы три группы:

- 1-я группа (n=32) – пациентки, которым хирургическая коррекция ПТО проводилась с применением троакарной mesh-системы (Prolift, Johnson&Johnson, США; «Пелвикс», «Линтекс», РФ) без построения 3D-модели органов таза;

- 2-я группа (n=30) – пациентки, которым хирургическая коррекция ПТО проводилась с применением анкерной mesh-системы (Calistar S, Promedon, Аргентина) без построения 3D-модели органов таза;

- 3-я группа (n=31) – пациентки, которым на предоперационном этапе осуществляли построение персонализированной полигональной 3D-топографической модели органов таза

и планирование оперативного вмешательства, а хирургическая коррекция ПТО с применением анкерной mesh-системы (Calistar S, Promedon, Аргентина) проводилась с интраоперационной навигацией.

Рандомизация пациенток проводилась методом конвертов, что обеспечивало случайное распределение и исключение предвзятости при формировании групп. Предварительный расчет размера выборки пациенток не производился.

В качестве основного исхода исследования изучали частоту развития интраоперационных и послеоперационных осложнений после имплантации mesh-системы, а также количество пациентов с излечением ПТО через 36 мес.

Также изучалась динамика болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (VAS), анатомический успех оперативного лечения, оценка влияния дисфункции тазового дна на КЖ пациенток.

Время операции, кровопотеря, периоперационные и послеоперационные осложнения и сроки пребывания в стационаре проспективно регистрировались у всех пациенток. В послеоперационном периоде женщины амбулаторно осматривались через 3, 6, 12, 24 и 36 мес. Оценка включала изучение жалоб, проверку анкет, гинекологический осмотр с кашлевой пробой, УЗИ органов малого таза.

Эффективность лечения определялась числом пациенток, достигших комбинированной конечной точки, включающей анатомические и субъективные компоненты: POP-Q ≤ 1 (Ва и С < -1 см), отсутствие симптомов ПТО. Рецидив определялся как пролапс 2 стадии или выше в соответствии с классификацией POP-Q [17].

Интенсивность болевого синдрома до операции и при последующем наблюдении оценивалась по шкале VAS (в баллах): 0 баллов – отсутствие боли; 1–3 балла – легкая боль (легкие нарушения); 4–6 баллов – умеренная боль (умеренные нарушения); 7–8 баллов – выраженная боль (тяжелые нарушения); 9–10 баллов – невыносимая боль (абсолютные нарушения) [18].

Для анализа отдаленных результатов лечения применялся опросник PFDI-20, рекомендованный IUGA [19]. По каждой из трех подшкал симптомов (обусловленные ПТО, связанные с мочеиспусканием и колоректально-анальные) необходимо было получить среднее значение по всем вопросам. Сумма оценок трех шкал составляет итоговый балл. Чем больше количество баллов, тем выраженнее влияние дисфункции тазового дна на КЖ пациентки.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft) и Microsoft Excel 2010. При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD), при ненормальном – медиану (Me) и квартили [Q1; Q3]. Для сравнения двух независимых выборок использовали параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование включены 93 пациентки с ПТО, соответствующие критериям включения и исключения, подписавшие добровольное информированное согласие на участие и обследованные в соответствии с клиническими рекомендациями «Выпадение женских половых органов», а также согласно приказу № 1130н МЗ РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Выбывших из исследования не было. Средний возраст женщин в 1-й группе составил $56,2 \pm 5,4$ года, во 2-й группе – $57,4 \pm 6,3$ года, в 3-й группе – $56,3 \pm 7,25$ года ($p > 0,05$). Медиана роста и ИМТ в 1, 2 и 3-й группах соответственно составили 167 [164; 175] см и $29,8 [26,7; 35,2]$ кг/м², 168 [165; 173] см и $29,8 [26,8; 36,5]$ кг/м², 165 [162; 170] см и $28,4 [26,5; 34,8]$ кг/м² ($p > 0,05$). Таким образом, статистически значимых различий по критериям возраста, роста и ИМТ в группах не выявлено.

При анализе структуры соматической патологии также не было выявлено статистически значимых различий. В то же время необходимо выделить сопутствующие заболевания, обусловленные врожденной или приоб-

ретенной слабостью соединительной ткани, что еще раз подчеркивает связь этиологии и патогенеза этих заболеваний с ПТО и синдромом хронической тазовой боли. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей выявлена у 23 (71,9 %), 25 (83,3 %) и 24 (77,4 %) пациенток 1, 2 и 3-й групп соответственно, различные стадии хронического гемор-

роя – у 22 (68,7 %), 19 (63,3 %) и 20 (64,5 %) женщин, а патология опорно-двигательной системы – у 21 (65,6 %), 23 (76,7 %) и 22 (70,9 %) чел.

Не было выявлено статистически значимых различий при оценке параметров становления репродуктивной функции, продолжительности менструального цикла и акушерского анамнеза ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Акушерско-гинекологический анамнез пациенток
Obstetric and gynecological history of patients

Показатель Parameter	Группа 1 (n=32) Group 1 (n=32)	Группа 2 (n=30) Group 2 (n=30)	Группа 3 (n=31) Group 3 (n=31)
Менархе, лет (M±SD) Menarche, years (M±SD)	12,1±2,1	11,4±2,4	11,2±1,8
Продолжительность менструального цикла, дней, Me [Q1; Q3] Menstrual cycle, days, Me [Q1; Q3]	28 [25; 29]	28 [26; 30]	29 [25; 30]
Длительность менструации, дней, Me [Q1; Q3] Menstrual bleeding, days, Me [Q1; Q3]	6 [5; 7]	6 [4; 7]	5 [5; 7]
Число беременностей, Me [Q1; Q3] Number of pregnancies, Me [Q1; Q3]	2 [2; 4]	2 [1; 4]	2 [2; 5]
Число прерываний беременности, Me [Q1; Q3] Number of abortions, Me [Q1; Q3]	3 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 4]
Число родов, Me [Q1; Q3] Number of births, Me [Q1; Q3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	3 [2; 3]

Интенсивность болевого синдрома по шкале VAS также не имела статистически значимых различий: 8 [5; 8], 8 [6; 9] и 7 [5; 9] баллов ($p>0,05$) в 1, 2 и 3-й группах соответственно. При анализе общих клинико-анамнестических характеристик выявили, что у 19 (20,4 %) исследуемых пациенток отмечались боль, чувство жжения и дискомфорт при половой жизни. У 75 (80,6 %) пациенток ($p<0,05$) наблюдались жалобы на дискомфорт в области наружных половых органов, чувство тяжести и давления в малом тазу и промежности, чувство инородного тела во влагалище. Диспареунию отмечали 76 (81,7 %) женщин. Жалобы на затрудненное мочеиспускание предъявляли 26 (27,9 %) чел., стрессовым недержанием мочи страдали 20 (21,5 %), а у 36 (38,7 %) больных отмечалось учащенное мочеиспускание.

Длительность операции в первой группе пациентов ($86,4\pm 12,4$ мин) оказалась статистически значимо ($p<0,05$) больше, чем во 2-й и 3-й группах, что соответствует результатам ранее опубликованных исследований. Среднее время операции в третьей группе было несколько больше, чем во второй, за счет установки анатомических ориентиров, выбора траектории и безопасного предела хирургического доступа: $61,4\pm 13,8$ и $48,4\pm 16,7$ мин ($p>0,05$) соответственно.

Средний объем интраоперационной кровопотери в 1-й группе составил $268,6\pm 25,8$ мл, в 2-й группе – $67,8\pm 54,6$ мл, в 3-й группе – $59,4\pm 23,6$ мл. В 1-й группе пациентов в одном наблюдении развилось кровотечение более 400 мл. В 2 (6,3 %) случаях ранний послеоперационный период осложнился гематомой малого таза, объем которой составил около

300 мл, что потребовало вскрытия и дренирования. У 6 (18,7 %) пациенток диагностированы промежностные гематомы. Данные осложнения можно объяснить массивной диссекцией тканей и применением троакарной mesh-системы, а также, возможно, наличием варикозно расширенных вен малого таза [20]. В 2-й группе гематомы выявлены у 5 (16,7 %) пациенток. В одном наблюдении гематома около 6 см в диаметре располагалась между сетчатым имплантом и стенкой влагалища. Она дренировалась между швов и реорганизовалась на фоне назначения антибактериальной терапии. Гематомы в области ягодиц и промежности являлись подкожными или внутрикожными и рассасывались без использования дополнительных мероприятий. В 3-й группе в раннем послеоперационном периоде у 3 (9,7 %) пациенток при УЗИ были выявлены небольшие (до 3 см в диаметре) гематомы, которые лечились консервативно (тугое тампонирующее влагалища) до полного разрешения. Они рассасывались бесследно и никак не сказывались на течении послеоперационного периода.

В 1-й группе зафиксировано по 1 (3,1 %) случаю интраоперационной травмы уретры, мочевого пузыря и тампонады мочеочника. В 2-й группе отмечен 1 (3,3 %) случай повреждения мочевого пузыря, которое было немедленно устранено. После мобилизации дефект стенки ушит непрерывным швом (викрил 3–0). После ушивания выполнена интраоперационная цистоскопия для подтверждения отсутствия дефекта. Запланированная операция была завершена в полном объеме с оставлением катетера Фолея на 3 сут. В последующем имела место выписка в удовлетворительном состоянии без дальнейших побочных эффектов. В 3-й группе пациенток интраоперационных повреждений органов, сосудов или нервов или кровопотери более 200 мл не было.

Продолжительность катетеризации мочевого пузыря составила $2,26 \pm 2,73$, $1,06 \pm 2,73$ и $1,8 \pm 2,54$ сут в 1, 2 и 3-й группах соответственно. В раннем послеоперационном периоде атония мочевого пузыря наблюдалась у 5 (15,6 %), 3 (10,0 %) и 2 (6,5 %) пациенток и купировалась в течение 2–4 сут медикаментозной и интермиттирующей катетеризацией.

Средняя длительность пребывания в стационаре в 1, 2 и 3-й группах колебалась в пределах $7,1 \pm 1,2$, $5,2 \pm 1,4$ и $4,3 \pm 1,2$ койко-дня соответственно.

Анализа данных опросника PFDI-20 показал, что значение среднего общего итогового балла, объединяющего результаты всех доменов, до операции составляло $138,9 \pm 24,6$ (от 109,6 до 147,1), $128,8 \pm 24,6$ (от 106,4 до 146,2) и $132,6 \pm 25,3$ (от 104,6 до 144,4) в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Через 3 мес. после операции статистически значимое улучшение КЖ отмечали все исследуемые пациентки. В последующем отмечено дальнейшее его улучшение к 6-му мес. и стабилизация показателей на протяжении всего периода наблюдения. Через 36 мес. средний общий итоговый балл в 1-й, 2-й и 3-й группах составлял $28,4 \pm 14,6$ (от 19,4 до 52,7), $18,6 \pm 8,3$ (от 6,2 до 44,6) и $16,2 \pm 6,5$ (от 5,2 до 42,6) соответственно ($p < 0,05$).

Отсутствие таких симптомов, как давление и тяжесть в области малого таза, чувство инородного тела в промежности, было отмечено у 90 женщин (96,8 %). Статистически значимо снизились жалобы на дискомфорт в области наружных половых органов и стрессовое недержание мочи. Их предъявляли 6 (18,7 %), 3 (10,0 %) и 2 (6,4 %) пациентки 1, 2 и 3-й групп соответственно. Назначение М-холинолитиков (на 6 мес.) имело положительный эффект. Затрудненное мочеиспускание, необходимость вправления выпячивания для мочеиспускания в группах не зарегистрированы.

В всех группах зафиксировано улучшение функциональных результатов и анатомических исходов, в т.ч. и отдаленных, что в значительной мере повышает КЖ пациенток и комплаентность. Все пациентки отметили исчезновение таких симптомов, как сухость влагалища и зуд, что, скорее всего, связано не только с восстановлением нормальной топографии органов малого таза, коррекцией функциональных расстройств, но и с назначением эстриола.

В 1-й группе через 3 мес. на контрольном осмотре выявленные mesh-осложнения включали: эрозии слизистой оболочки влагалища

(3 (9,4 %) случая), вагинальные синехии (1 (3,1 %) случай), усадка сетки (1 (3,1 %) случай), диспареуния и боль (5 (15,6 %) случаев). Лечебная тактика при эрозии заключалась в наблюдении и местном (свечи) использовании эстрогенов. В одном случае в связи с отсутствием эффекта было проведено частичное иссечение mesh-импланта с наложением швов. Уменьшение сетчатого импланта у одной пациентки, по данным УЗИ, достигало 35 % от первоначальной длины. Сморщивание mesh-импланта сопровождалось болевым синдромом, который не удалось купировать консервативно, что потребовало частичного иссечения импланта. Синехии влагалища были оперативно рассечены. Хроническая тазовая боль была отмечена у 4 (12,5 %) пациенток. Через 24 мес. после операции у одной пациентки произошла протрузия импланта в мочевой пузырь. Фрагмент сетки из мочевого пузыря удален при цистоскопии.

В 2-й и 3-й группах эрозии слизистой оболочки влагалища выявлены у 2 (6,7 %) и 1 (3,2 %) женщины соответственно. Сроки их формирования составили 12–16 мес. после операции. Эрозии были небольшого размера – пролабирование mesh-импланта не превышало 1 см. Пациенты испытывали дискомфорт во влагалище в результате раздражения слизистой оболочки и имели умеренные выделения. Консервативная лечебная тактика в 2 случаях заключалась в наблюдении, местном использовании эстрогенов в виде крема или геля, антибактериальной терапии и рекомендации

сексуального воздержания. У 1 пациентки проведено иссечение и ушивание слизистой с последующей эпителизацией дефекта через 1 мес. Диспареуния de novo отмечена у 2 (6,7 %) женщин в каждой группе. Жалобы на хроническую тазовую боль статистически значимо не различались, их предъявляли 3,2 % пациенток. Во всех случаях болевой синдром был купирован консервативно. Синехий влагалища, инфицирования и протрузии импланта среди пациенток 2-й и 3-й групп выявлено не было. Таким образом, хирургическая коррекция ПТО посредством вагинальной экстраперитонеальной вагинопексии с применением троакарных и анкерных mesh-систем эффективна, но большая частота интраоперационных и mesh-осложнений троакарной методики снижает КЖ пациенток ($p < 0,05$). Данный факт объясняется проведением проводника через большой объем мягких тканей вслепую, что исключает визуальный контроль и повышает вероятность травмы люмбо-сакрального сплетения.

В ходе исследования в группах сравнения не было зафиксировано статистически значимых различий в первичном клиническом исходе в течение послеоперационного периода наблюдения. При проведенном через 24 мес. обследовании анатомическая коррекция переднего ПТО наблюдалась во всех точках по шкале POP-Q у 88 (94,6 %) пациенток. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Количественная оценка пролапса тазовых органов через 24 мес. после операции

Quantitative assessment of pelvic organ prolapse 24 months after surgery

Показатель Parameter	Группа 1 (n=32) Group 1 (n=32)	Группа 2 (n=30) Group 2 (n=30)	Группа 3 (n=31) Group 3 (n=31)
Aa, см (M±SD) Aa, cm (M±SD)	-2,5±0,28	-2,3±0,5	-2,4±0,24
Ba, см (M±SD) Ba, cm (M±SD)	-2,52±0,42	-2,62±0,52	-2,71±0,22
C, см (M±SD) C, cm (M±SD)	-6,12±1,26	-6,09±1,55	-6,18±0,94
Ap, см (M±SD) Ap, cm (M±SD)	-2,6±0,46	-2,6±0,6	-2,52±0,86

Вр, см (M±SD)	-2,28±1,26	-2,21±1,29	-2,46±1,02
Вр, см (M±SD)			
TVL, см (M±SD)	7,28±1,22	7,38±1,42	7,32±0,46
TVL, см (M±SD)			
Субъективный показатель излечения (абс., %)	24 (75,0 %)	26 (86,7 %)	27 (87,1 %)
Subjective cure rate (abs., %)			
Объективный показатель излечения (абс., %)	28 (87,5 %)	28 (93,3 %)	29 (93,5 %)
Objective cure rate (abs., %)			

Примечание. Аа – расстояние от девственной плевы до шейки мочевого пузыря (в норме 3 см); Ап – расстояние от девственной плевы до проекции m. levator ani на заднюю стенку влагалища (в норме не менее 3 см); Ба – расстояние от девственной плевы до наиболее выступающей части передней стенки влагалища (в норме не менее 3 см); Вр – расстояние от девственной плевы до наиболее выступающей точки задней стенки влагалища над уровнем m. levator ani (в норме не менее 3 см); С – расстояние до самого дистального (т.е. впадающего) участка шейки матки или вершины купола (рубец после гистерэктомии) (в норме не менее 7 см); TVL – общая длина влагалища (см).

Note. Aa is the distance from the hymen to the neck of the urinary bladder (normally 3 cm); Ap is the distance from the hymen to the m. levator ani projection onto the posterior vaginal wall (normally not less than 3 cm); Ba is the distance from the hymen to the most protruding part of the anterior vaginal wall (normally not less than 3 cm); Bp is the distance from the hymen to the most protruding point of the posterior vaginal wall above m. levator ani (normally not less than 3 cm); C is the distance to the most distal (i.e. inward) part of the cervix or the apex of the dome (scar after hysterectomy), normally not less than 7 cm; TVL is the total vaginal length (cm).

На основании последнего наблюдения через 36 мес. 77 (82,8 %) пациенток достигли субъективного излечения, в то время объективного – 85 (91,4 %). Статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Симптоматический передне-апикальный пролапс II стадии диагностирован у 4 (4,3 %) пациенток. Однако ни одной из них не потребовалась дополнительная операция по поводу ПТО, они сообщили о наличии симптомов лишь в редких случаях.

При оценке болевого синдрома по шкале VAS в послеоперационном периоде статистически значимых отличий в сравниваемых группах не было выявлено. Жалобы на умеренную боль во влагалище, медиальной поверхности бедер и ягодичной области через 12 мес. после операции предъявляли 9 (9,7 %), через 24 мес. – 6 (6,5 %) пациенток. Болевой синдром купировался анальгетической терапией (короткий курс НПВС в виде ректальных свечей). Если жалобы на чувство тяжести в области таза до операции предъявляли 93 (100 %) пациентки, то через 12 мес. – только 11 (11,8 %) ($p<0,01$). Диспареуния, наблюдавшаяся до операции у 76 (81,7 %) чел., через 6 мес. была выявлена у 8 (8,6 %), а через 12 мес. – у 3 (3,2 %) женщин ($p<0,01$).

Обсуждение. Исследование имеет небольшую статистическую мощность из-за ограниченного числа пациентов ($n=93$). Для углубленного анализа необходимо увеличение объема группы и, возможно, срока наблюдения. Результаты данной работы могут экстраполироваться на другие типы mesh-имплантов и лапароскопические операции.

Использование УЗИ, КТ или МРТ для предварительного построения 3D-модели органов таза и последующая операционная навигация способствуют улучшению диагностики заболеваний.

Персонализированная 3D-модель дает возможность планировать оперативное вмешательство с учетом индивидуальных особенностей топографии органов таза, мочеточников, сосудистых зон и мышц, а интраоперационная навигация способствует выбору оптимальной хирургической тактики и снижению травматичности. Морфометрия тазовых структур с оценкой размеров мышечных компонентов предоставляет возможность оценить состояние миофасциального комплекса, выявить нарушения топографо-анатомических взаимоотношений. Концепция динамической координации между скелетными и гладкими мышцами позволяет пересмотреть отдельные

аспекты патофизиологии ПТО, улучшить диагностику и медицинскую реабилитацию пациентов с заболеваниями тазового дна и промежности.

Хирургический метод является основным в лечении ПТО. Трансвагинальные сетчатые имплантаты превосходят по объективным показателям успешности и частоты рецидивов традиционные методы [21]. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность сетчатой аугментированной передней реконструкции ПТО с использованием mesh-имплантов у нефертильных женщин. Полученные в нашем исследовании результаты объективного излечения (91,4 %) сопоставимы с результатами применения других комплектов сетчатых имплантов, таких как Elevate-A (94,0 %) и Uphold-Lite (89,8 %) [6, 22].

В то же время применение mesh-систем является одним из ведущих хирургических факторов риска интраоперационных (ранение смежных органов и кровотечение) и послеоперационных осложнений (гематомы влагалища, приводящие к эрозии сетки) [8]. Применение 3D-технологий способствует снижению интраоперационной кровопотери. Все операции были выполнены одной, прошедшей специализацию, хирургической бригадой, что также, возможно, повлияло на полученный уровень осложнений. По мнению ряда авторов, опыт хирурга является ключевым фактором в возникновении осложнений с использованием сетчатых имплантов [23].

Менее радикальная диссекция паравезикального пространства во время имплантирования сетки, применяемая в 2-й и 3-й группах, могла привести к положительному эффекту. Анкерная фиксация mesh-импланта обеспечивает большую герметизацию и проникновение в связки, но все же осуществляется без прямой визуализации анатомической структуры. Средний объем интраоперационной кровопотери в 2-й и 3-й группах статистически значимо не различался, но был меньше, чем при трансвагинальной кольпопексии троакарными mesh-системами. В исследовании пациентов (n=677), прооперированных по поводу ПТО с использованием троакарной mesh-системы Prolift, про-

веденном G. Kasyan et al., общее количество осложнений составило 22,5 %: кровотечение более 500 см³ развилось в 2,2 %, тазовые гематомы – в 5,5 %, промежностные гематомы – в 2,5 %, травмы уретры – в 0,3 %, травма мочевого пузыря – в 1,6 %, травма мочеточника – в 0,2 %, повреждение прямой кишки – в 0,7 % наблюдений [24]. По данным Кокрановского обзора 2024 г., наиболее частым интраоперационным осложнением хирургической коррекции ПТО является повреждение мочевого пузыря (4,2 %), стрессовое недержание мочи de novo фиксируется у 18,1 %. Частота эрозии импланта составила 11,8 %, причем в 6,1 % требовалось хирургическое вмешательство [25]. Применение 3D-технологий в 3-й группе пациентов способствовало исключению интраоперационных повреждений органов, сосудов или нервов, а также снижению интраоперационной кровопотери.

Вагинальная эрозия сетки зафиксирована у 6 (6,4 %) пациенток групп сравнения. Полученные результаты согласуются с данными литературы, (3,2–14 %) [9]. С увеличением возраста снижается уровень эстрогена и повышается риск атрофии влагалища, что приводит к увеличению вероятности обнажения сетки. Обнаруженные эрозии были устранены с помощью вагинальной эстрогенной терапии. Применение анкерной технологии, позволяющей нивелировать повышение давления в брюшной полости, позволило избежать складчатости сетчатых имплантов.

Заключение. При учете рекомендаций SCENIHR для синтетических имплантов, адекватном отборе пациентов и специализации хирургов на трансвагинальной реконструкции тазового дна хирургическая коррекция ПТО с применением mesh-систем высокоэффективна независимо от способа фиксации импланта, но целесообразно отдавать предпочтение анкерным технологиям. Предоперационное 3D-моделирование и интраоперационная навигация позволяют планировать и выполнять коррекцию ПТО с учетом индивидуальных особенностей топографии органов таза и сократить количество интраоперационных и mesh-ассоциированных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Колсанова А.В., Колсанов А.В., Каторкин С.Е.

Участие в исследовании, обработка материала: Каторкина Е.С., Колсанова А.В., Миннуллина Ф.Ф., Каторкин С.Е., Чемидронов С.Н.

Статистическая обработка данных: Каторкина Е.С., Миннуллина Ф.Ф.

Анализ и интерпретация данных: Каторкина Е.С., Колсанова А.В., Каторкин С.Е., Чемидронов С.Н.

Написание и редактирование текста: Каторкина Е.С., Колсанова А.В., Каторкин С.Е., Колсанов А.В.

Литература

1. Liu H., Wu W., Xiang W., Yuan J. Lifestyle factors, metabolic factors and socioeconomic status for pelvic organ prolapse: a Mendelian randomization study. *Eur J Med Res.* 2023; 28 (1): 183. DOI: 10.1186/s40001-023-01148-w.
2. Peinado Molina R.A., Hernández Martínez A., Martínez Vázquez S., Martínez Galiano J.M. Influence of pelvic floor disorders on quality of life in women. *Front Public Health.* 2023; 11: 1180907. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1180907.
3. Wilkins M.F., Wu J.M. Lifetime risk of surgery for stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Minerva Ginecol.* 2017; 69 (2): 171–177. DOI: 10.23736/S0026-4784.16.04011-9.
4. Pecorella G., Morciano A., Sparic R., Tinelli A. Literature review, surgical decision making algorithm, and AGREE II-S comparison of national and international recommendations and guidelines in pelvic organ prolapse surgery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024; 167 (2): 560–572. DOI: 10.1002/ijgo.15614.
5. Wong V., Shek K.L., Goh J., Krause H., Martin A., Dietz H.P. Cystocele recurrence after anterior colporrhaphy with and without mesh use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 172: 131–135. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.11.001.
6. Lozo S., Chill H.H., Botros C., Goldberg R.P., Gafni-Kane A. Long term surgical outcomes of vaginal colposuspension using the Uphold Lite™ mesh system vs. vaginal vault uterosacral ligament suspension for treatment of apical prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023; 280: 150–153. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.11.025.
7. Ács J., Szabó A., Fehérvári P., Harnos A., Skribek B., Tenke M., Szarvas T., Nyirády P., Ács N., Hegyi P., Majoros A. Safety and Efficacy of Vaginal Implants in Pelvic Organ Prolapse Surgery: A Meta-analysis of 161 536 Patients. *Eur Urol Focus.* 2024; 10 (4): 525–534. DOI: 10.1016/j.euf.2023.11.001.
8. Cheng W., Bu C., Hong F., Zhong X., Jin C., Yang X., Sun X., Wang J.. Perioperative hemorrhagic complications in pelvic floor reconstructive surgery. *Int Urogynecol J.* 2019; 30 (7): 1141–1146. DOI: 10.1007/s00192-018-3667-6.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society; INTERIM UPDATE: This Practice Bulletin is updated as highlighted to reflect the US Food and Drug Administration order to stop the sale of transvaginal synthetic mesh products for the repair of pelvic organ prolapse. *Pelvic Organ Prolapse. Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019; 25 (6): 397–408. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000794.
10. Lo T.S., Rom E., Harun F., Jhang L.S., Hsieh W.C., Lin Y.H. Anterior-apical Transvaginal Mesh (Calistar-S) for Treatment of Advanced Urogenital Prolapse: Surgical and Functional Outcomes at 1 Year. *Int Urogynecol J.* 2024; 35(5): 1011–1019. DOI: 10.1007/s00192-024-05749-9.
11. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Миннуллина Ф.Ф. Диагностика пролапса тазовых органов: что важно помнить клиницисту? *Практическая медицина.* 2025; 23 (1): 37–43. DOI: 10.32000/2072-1757-2025-1-37-43.
12. Albanesi G., Giannini A., Carbone M., Russo E., Mannella P., Ferrari V., Simoncini T. Computed-tomography image segmentation and 3D-reconstruction of the female pelvis for the preoperative planning of sacrocolpopexy: preliminary data. *Int Urogynecol J.* 2019; 30 (5): 725–731. DOI: 10.1007/s00192-018-3706-3.

13. Ivaschenko A., Kolsanov A., Nazaryan A. Focused visualization in surgery training and navigation. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2019; 858: 537–547. DOI: 10.1007/978-3-030-01174-1_40.
14. Haylen B.T., Maher C.F., Barber M.D., Camargo S., Dandolu V., Digesu A., Goldman H.B., Huser M., Milani A.L., Moran P.A., Schaer G.N., Withagen M.I. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J*. 2016; 27 (4): 655–684. DOI: 10.1007/s00192-016-3003-y.
15. Naumann G., Hüsch T., Mörgeli C., Kolterer A., Tunn R. Mesh-augmented transvaginal repair of recurrent or complex anterior pelvic organ prolapse in accordance with the SCENIHR opinion. *Int Urogynecol J*. 2021; 32 (4): 819–827. DOI: 10.1007/s00192-020-04525-9.
16. Курцер М.А., Дубинин А.А., Гродницкая Е.Э., Сорокин П.И., Студеняевская В.С., Пилюгин М.В. Использование протокола ERAS при плановом гинекологическом оперативном вмешательстве: проспективное нерандомизированное контролируемое исследование. *Фарматека*. 2019; 26 (6): 36–41. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.36-41>.
17. Parekh M., Swift S., Lemos N., Iskander M., Freeman B., Arunkalaivanan A.S., Martan A., Sorinola O., Rizk D., Halaska M., Surkont G., Medina C., Conceicao J.C., Korte J.E. Multicenter inter-examiner agreement trial for the validation of simplified POPQ system. *Int Urogynecol J*. 2011; 22 (6): 645–650. DOI: 10.1007/s00192-011-1395-2.
18. Heller G.Z., Manuguerra M., Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain*. 2016; 13: 67–75. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012.
19. De Arruda G.T., Dos Santos Henrique T., Virtuoso J.F. Pelvic floor distress inventory (PFDI)-systematic review of measurement properties. *Int Urogynecol J*. 2021; 32 (10): 2657–2669. DOI: 10.1007/s00192-021-04748-4.
20. Gavrilov S., Moskalenko Y.P., Mishakina N.Y. Stratification of pelvic venous reflux in patients with pelvic varicose veins. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2021; 9 (6): 1417–1424. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.04.019.
21. Chapple C.R., Cruz F., Deffieux X., Milani A.L., Arlandis S., Artibani W., Bauer R.M., Burkhard F., Cardozo L., Castro-Diaz D., Cornu J.N., Deprest J., Gunnemann A., Gyhagen M., Heesakkers J., Koelbl H., MacNeil S., Naumann G., Roovers J.W.R., Salvatore S., Sievert K.D., Tarcan T., Van der A.F., Montorsi F., Wirth M., Abdel-Fattah M. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2017; 72 (3): 424–431. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.048.
22. Lo T.S., Al-kharabsheh A.M., Tan Y.L., Pue L.B., Hsieh W.C., Uy-Patrimonio M.C. Single incision anterior apical mesh and sacrospinous ligament fixation in pelvic organ prolapse at 36 months follow-up. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56: 793–800. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.10.016.
23. Krutova V.A., Tarabanova O.V., Khachetsukova A.A., Khalaphyan A.A. Postoperative pelvic dysfunctions associated with the reconstruction of the pelvic floor. *Minerva Ginecol*. 2020; 72 (4): 202–211. DOI: 10.23736/S0026-4784.20.04532-3.
24. Kasyan G., Abramyan K., Popov A.A., Gvozdev M., Pushkar D. Mesh-related and intraoperative complications of pelvic organ prolapse repair. *Cent European J Urol*. 2014; 67 (3): 296–301. DOI: 10.5173/cej.2014.03.art17.
25. Yeung E., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Chen Z., Wallace S.A., Mowat A., Maher C. Transvaginal mesh or grafts or native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024; 3 (3): CD012079. DOI: 10.1002/14651858.CD012079.pub2.

Поступила в редакцию 26.03.2025; принята 02.05.2025.

Авторский коллектив

Колсанова Анна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института педиатрии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443089, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: a.v.kazakova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-3895>.

Каторкина Елена Сергеевна – заведующий отделением гинекологии Клиник Самарского государственного медицинского университета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443089, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: e.s.katorkina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7190-4795>.

Колсанов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443089, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

Миннуллина Фарида Фоатовна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: minnullina_f@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-085X>.

Каторкин Сергей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443089, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: katorkinse@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>.

Чемидронов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии человека Института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443089, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: s.n.chmidronov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9843-1065>.

Образец цитирования

Колсанова А.В., Каторкина Е.С., Колсанов А.В., Миннуллина Ф.Ф., Каторкин С.Е., Чемидронов С.Н. Профилактика интраоперационных и mesh-ассоциированных осложнений после трансвагинальной экстраперитонеальной коррекции пролапса тазовых органов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 78–93. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-78-93.

PREVENTION OF INTRAOPERATIVE AND MESH-ASSOCIATED COMPLICATIONS AFTER TRANSVAGINAL EXTRAPERITONEAL SURGERY FOR PELVIC ORGAN PROLAPSE

A.V. Kolsanova ¹, E.S. Katorkina ¹, A.V. Kolsanov ¹, F.F. Minnullina ²,
S.E. Katorkin ¹, S.N. Chemidronov ¹

¹ Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia;

² Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Mesh implants in reconstructive surgery for pelvic organ prolapse (POP) can cause intraoperative and mesh-associated complications reducing the quality of life.

The aim of the study is to reduce the incidence of intraoperative and mesh-associated complications by personalized 3D modeling, planning and intraoperative navigation.

Materials and Methods. The authors conducted a prospective randomized study of 93 patients operated on using trocar and anchor mesh systems. In groups 1 (n=32) and 2 (n=30), trocar and anchor mesh systems were used, respectively, without 3D modeling. In group 3 (n=31), 3D modeling for pelvic organs, planning, and intraoperative navigation were used during anchor mesh system installation. The operative time, blood loss, peri- and postoperative complications were recorded. Treatment effectiveness was determined by achieving anatomical cure: stage POP-Q ≤1.

Results. 3D modeling and surgical navigation used in group 3 allowed us to reduce the surgical trauma, blood loss, the number of hematomas, and to exclude pelvic trauma. In group 1, there was 1 case (3.1 %) of intraoperative urethra and bladder injury and ureteral tamponade. In group 2, 1 person (3.3 %) had a bladder injury. Blood loss volume in group 1 was 268.6±25.8 ml, in group 2 – 67.8±54.6 ml, in group 3 – 59.4±23.6 ml. In a 3-month period in group 1 mesh complications included: vaginal mucosa erosion in 3 (9.4 %) patients, vaginal adhesions in 1 (3.1 %) patient, mesh shrinkage in 1 (3.1 %) patient, dyspareunia and pain in 5 (15.6 %) patients. In groups 2 and 3, vaginal mucosa erosion was detected in 2 (6.7 %) and 1 (3.2 %) patient, respectively. Anatomical success was achieved in 91.4 % of patients.

Conclusions. Preoperative 3D modeling and intraoperative navigation contribute to POP surgery, which takes into account individual topographic characteristics and reduces the number of complications.

Key words: anterior apical mesh repair, 3D modeling, surgical navigation, mesh complication, pelvic organ prolapse, transvaginal mesh, operative gynecology.

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

Author contributions

Research concept and design: Kolsanova A.V., Kolsanov A.V., Katorkin S.E.

Participation in the study, data processing: Katorkina E.S., Kolsanova A.V., Minnullina F.F., Katorkin S.E., Chemidronov S.N.

Statistical data processing: Katorkina E.S., Minnullina F.F.

Data analysis and interpretation: Katorkina E.S., Kolsanova A.V., Katorkin S.E., Chemidronov S.N.

Text writing and editing: Katorkina E.S., Kolsanova A.V., Katorkin S.E., Kolsanov A.V.

References

1. Liu H., Wu W., Xiang W., Yuan J. Lifestyle factors, metabolic factors and socioeconomic status for pelvic organ prolapse: a Mendelian randomization study. *Eur J Med Res.* 2023; 28 (1): 183. DOI: 10.1186/s40001-023-01148-w.
2. Peinado Molina R.A., Hernández Martínez A., Martínez Vázquez S., Martínez Galiano J.M. Influence of pelvic floor disorders on quality of life in women. *Front Public Health.* 2023; 11: 1180907. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1180907.
3. Wilkins M.F., Wu J.M. Lifetime risk of surgery for stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Minerva Ginecol.* 2017; 69 (2): 171–177. DOI: 10.23736/S0026-4784.16.04011-9.
4. Pecorella G., Morciano A., Sparic R., Tinelli A. Literature review, surgical decision making algorithm, and AGREE II-S comparison of national and international recommendations and guidelines in pelvic organ prolapse surgery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024; 167 (2): 560–572. DOI: 10.1002/ijgo.15614.
5. Wong V., Shek K.L., Goh J., Krause H., Martin A., Dietz H.P. Cystocele recurrence after anterior colporrhaphy with and without mesh use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 172: 131–135. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.11.001.
6. Lozo S., Chill H.H., Botros C., Goldberg R.P., Gafni-Kane A. Long term surgical outcomes of vaginal colposuspension using the Uphold Lite™ mesh system vs. vaginal vault uterosacral ligament suspension for treatment of apical prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023; 280: 150–153. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.11.025.
7. Ács J., Szabó A., Fehérvári P., Harnos A., Skribek B., Tenke M., Szarvas T., Nyirády P., Ács N., Hegyi P., Majoros A. Safety and Efficacy of Vaginal Implants in Pelvic Organ Prolapse Surgery: A Meta-analysis of 161 536 Patients. *Eur Urol Focus.* 2024; 10 (4): 525–534. DOI: 10.1016/j.euf.2023.11.001.
8. Cheng W., Bu C., Hong F., Zhong X., Jin C., Yang X., Sun X., Wang J. Perioperative hemorrhagic complications in pelvic floor reconstructive surgery. *Int Urogynecol J.* 2019; 30 (7): 1141–1146. DOI: 10.1007/s00192-018-3667-6.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society; INTERIM UPDATE: This Practice Bulletin is updated as highlighted to reflect the US Food and Drug Administration order to stop the sale of transvaginal synthetic mesh products for the repair of pelvic organ prolapse. Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019; 25 (6): 397–408. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000794.
10. Lo T.S., Rom E., Harun F., Jhang L.S., Hsieh W.C., Lin Y.H. Anterior-apical Transvaginal Mesh (Calistar-S) for Treatment of Advanced Urogenital Prolapse: Surgical and Functional Outcomes at 1 Year. *Int Urogynecol J.* 2024; 35(5): 1011–1019. DOI: 10.1007/s00192-024-05749-9.
11. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Minnullina F.F. Diagnostika prolapsa tazovykh organov: chto vazhno pominut' klinitsistu [Diagnosing pelvic organ prolapse: What must a clinician remember?]. *Prakticheskaya meditsina.* 2025; 23 (1): 37–43. DOI: 10.32000/2072-1757-2025-1-37-43 (in Russian).
12. Albanesi G., Giannini A., Carbone M., Russo E., Mannella P., Ferrari V., Simoncini T. Computed-tomography image segmentation and 3D-reconstruction of the female pelvis for the preoperative planning

- of sacrocolpopexy: preliminary data. *Int Urogynecol J.* 2019; 30 (5): 725–731. DOI: 10.1007/s00192-018-3706-3.
13. Ivaschenko A., Kolsanov A., Nazaryan A. Focused visualization in surgery training and navigation. *Advances in Intelligent Systems and Computing.* 2019; 858: 537–547. DOI: 10.1007/978-3-030-01174-1_40.
14. Haylen B.T., Maher C.F., Barber M.D., Camargo S., Dandolu V., Digesu A., Goldman H.B., Huser M., Milani A.L., Moran P.A., Schaer G.N., Withagen M.I. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J.* 2016; 27 (4): 655–684. DOI: 10.1007/s00192-016-3003-y.
15. Naumann G., Hüsch T., Mörgeli C., Kolterer A., Tunn R. Mesh-augmented transvaginal repair of recurrent or complex anterior pelvic organ prolapse in accordance with the SCENIHR opinion. *Int Urogynecol J.* 2021; 32 (4): 819–827. DOI: 10.1007/s00192-020-04525-9.
16. Kurtser M.A., Dubinin A.A., Grodnitskaya E.E., Sorokin P.I., Studenyavskaya V.S., Pilyugin M.V. Ispol'zovanie protokola ERAS pri planovom ginekologicheskom operativnom vmeshatel'stve: prospektivnoe nerandomizirovannoe kontroliruemoe issledovanie [Use of the ERAS protocol for planning gynecological surgery: a prospective non-randomized controlled trial]. *Farmateka.* 2019; 26 (6): 36–41. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.36-41> (in Russian).
17. Parekh M., Swift S., Lemos N., Iskander M., Freeman B., Arunkalaivanan A.S., Martan A., Sorinola O., Rizk D., Halaska M., Surkont G., Medina C., Conceicao J.C., Korte J.E. Multicenter inter-examiner agreement trial for the validation of simplified POPQ system. *Int Urogynecol J.* 2011; 22 (6): 645–650. DOI: 10.1007/s00192-011-1395-2.
18. Heller G.Z., Manuguerra M., Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain.* 2016; 13: 67–75. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012.
19. De Arruda G.T., Dos Santos Henrique T., Virtuoso J.F. Pelvic floor distress inventory (PFDI)-systematic review of measurement properties. *Int Urogynecol J.* 2021; 32 (10): 2657–2669. DOI: 10.1007/s00192-021-04748-4.
20. Gavrilov S., Moskalenko Y.P., Mishakina N.Y. Stratification of pelvic venous reflux in patients with pelvic varicose veins. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* 2021; 9 (6): 1417–1424. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.04.019.
21. Chapple C.R., Cruz F., Deffieux X., Milani A.L., Arlandis S., Artibani W., Bauer R.M., Burkhard F., Cardozo L., Castro-Diaz D., Cornu J.N., Deprest J., Gunnemann A., Gyhagen M., Heesakkers J., Koelbl H., MacNeil S., Naumann G., Roovers J.W.R., Salvatore S., Sievert K.D., Tarcan T., Van der A.F., Montorsi F., Wirth M., Abdel-Fattah M. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2017; 72 (3): 424–431. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.048.
22. Lo T.S., Al-kharabsheh A.M., Tan Y.L., Pue L.B., Hsieh W.C., Uy-Patrimonio M.C. Single incision anterior apical mesh and sacrospinous ligament fixation in pelvic organ prolapse at 36 months follow-up. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56: 793–800. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.10.016.
23. Krutova V.A., Tarabanova O.V., Khachetsukova A.A., Khalaphyan A.A. Postoperative pelvic dysfunctions associated with the reconstruction of the pelvic floor. *Minerva Ginecol.* 2020; 72 (4): 202–211. DOI: 10.23736/S0026-4784.20.04532-3.
24. Kasyan G., Abramyan K., Popov A.A., Gvozdev M., Pushkar D. Mesh-related and intraoperative complications of pelvic organ prolapse repair. *Cent European J Urol.* 2014; 67 (3): 296–301. DOI: 10.5173/cej.2014.03.art17.
25. Yeung E., Baessler K., Christmann-Schmid C., Haya N., Chen Z., Wallace S.A., Mowat A., Maher C. Transvaginal mesh or grafts or native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 3 (3): CD012079. DOI: 10.1002/14651858.CD012079.pub2.

Received March 26, 2025; accepted May 02, 2025.

Information about the authors

Kolsanova Anna Vladimirovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Institute of Perinatology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443089, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: a.v.kazakova@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-3895>.

Katorkina Elena Sergeevna, Head of the Gynecology Department of the Clinics of Samara State Medical University, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443089, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: e.s.katorkina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7190-4795>.

Kolsanov Aleksandr Vladimirovich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Rector, Head of the Chair of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443089, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>.

Minnullina Farida Foatovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya St., 18; e-mail: minnullina_f@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-085X>.

Katorkin Sergey Evgen'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Hospital Surgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443089, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: katorkinse@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>.

Chemidronov Sergey Nikolaevich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Human Anatomy, Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443089, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: s.n.chemidronov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9843-1065>.

For citation

Kolsanova A.V., Katorkina E.S., Kolsanov A.V., Minnullina F.F., Katorkin S.E., Chemidronov S.N. Profilaktika intraoperatsionnykh i mesh-assotsirovannykh oslozhneniy posle transvaginal'noy ekstraperitoneal'noy korrektsii prolapsa tazovykh organov [Prevention of intraoperative and mesh-associated complications after transvaginal extraperitoneal surgery for pelvic organ prolapse]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2025; 2: 78–93. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-78-93 (in Russian).

УДК 616-056.7-053.2:615.281.012.6-008.64
DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-94-102

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА II ТИПА (СИНДРОМ ХАНТЕРА)

А.А. Антонова¹, Е.И. Каширская¹, И.В. Сопрунова²,
Л.П. Макухина³, Г.А. Яманова¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Россия;

² ГБУЗ Астраханской области «Центр охраны здоровья семьи и репродукции»,
г. Астрахань, Россия;

³ ГБУЗ Астраханской области «Областная детская клиническая больница имени
Н.Н. Силищевой», г. Астрахань, Россия

В работе представлена клиническая и лабораторная характеристика орфанного заболевания – мукополисахаридоза II типа.

Цель. Продемонстрировать клинический случай синдрома Хантера, вызванного мутацией гена IDS.

Материалы и методы. В работе использовались анамнестический, клинический и аналитический методы. Были изучены данные истории болезни, результаты клинических, лабораторных и молекулярно-генетических исследований.

Результаты. В возрасте 6 мес. у ребенка была заподозрена лизосомная болезнь накопления. Диагноз был подтвержден в возрасте 7 мес: обнаружены повышенная концентрация гликозаминогликанов в моче, снижение активности идуронатсульфатазы. Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена IDS. Полученные результаты подтвердили диагноз «Болезнь Хантера (OMIM#309900) (NM 000202,8), X – сцепленный рецессивный тип наследования». В экзоне 7 гена обнаружен вариант нуклеотидной последовательности с.1000G>T (p.Asp334Tyr) в гомозиготном состоянии, описанный в базе HGMD (Human Gene Mutation Database) как патогенный (CM141183).

Выводы. Приведенный клинический пример демонстрирует возможность постановки диагноза заболевания в первые месяцы жизни несмотря на гетерогенность клинического фенотипа при синдроме Хантера.

Ранняя диагностика и своевременно начатая заместительная ферментная терапия способствуют замедлению или предотвращению развития необратимых проявлений заболевания и, следовательно, изменяют естественное течение мукополисахаридоза II типа, что повышает качество жизни пациента.

Анализ клинических случаев полезен прежде всего для практического педиатрического сообщества. Повышение осведомленности о МПС II типа среди специалистов является значимым фактором для ранней диагностики и своевременного начала лечения, способствует не только предотвращению прогрессирования заболевания, но и определению прогностических аспектов.

Ключевые слова: ребенок, мукополисахаридоз, синдром Хантера, клинический случай, диагностика.

Введение. Наследственная патология составляет существенную долю в структуре детской заболеваемости, смертности и инвалидизации. Так, согласно данным ВОЗ, 5–7 % новорожденных имеют наследственную патологию. В свою очередь врожденные и наследственные болезни занимают второе место среди основных причин смерти детей первого года жизни [1].

Орфанными являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 000 населения. Чаще это

жизнеугрожающие или хронические прогрессирующие заболевания, приводящие к сокращению продолжительности жизни или пожизненной инвалидизации пациентов. К числу орфанных заболеваний относится мукополисахаридоз (МПС) – полиморфное, непрерывно прогрессирующее заболевание с дебютом в первые месяцы или в первую декаду жизни, вызванное нарушением ступенчатого расщепления гликозаминогликанов (ГАГ) в лизосомах, а впоследствии внутри и вне клетки. На

сегодняшний день описаны 7 типов МПС: I, II, III, IV, VI, VII и IX [2, 3].

МПС II типа, или синдром Хантера, наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу [4]. По этой причине данная патология встречается преимущественно у мальчиков. Является одной из самых частых форм МПС. Синдром обусловлен мутациями гена IDS, локализованного на длинном плече X-хромосомы Xq28. Изменения в генетическом коде приводят к снижению активности идуронат-2-сульфатазы, которая участвует в первом этапе катаболизма гепаран- и дерматансульфата. В результате недостаточной активности идуронат-2-сульфатазы возникает накопление ГАГ в лизосомах практически всех типов клеток различных тканей и органов, что приводит к клеточному перенасыщению, органоmegалии, разрушению тканей и нарушению функции органов. Именно этим обусловлен широкий спектр клинических признаков данного тяжелого заболевания [5–7].

Синдром Хантера является хроническим, прогрессирующим мультисистемным заболеванием, связанным с ранней инвалидизацией и смертностью пациентов [8, 9]; встречается с частотой 1,3 случая на 100 тыс. мальчиков белой расы [4]. Клиническими проявлениями являются гаргоилизм, макроцефалия, множественные дизостозы, папулезные высыпания, умеренный гипертрихоз, поражение слуха и зрения, костно-суставные деформации (кисть по типу «когтистой лапы», кифоз, сколиоз, деформация грудной клетки и нижних конечностей, тугоподвижность в суставах), поражение паренхиматозных органов, пахово-мошоночные и пупочные грыжи, прогрессирующие психоневрологические нарушения [6, 10]. Синдром Хантера представлен двумя вариантами течения: тяжелая форма (нейропатическая), сопровождающаяся выраженными когнитивными расстройствами, и мягкая форма (ненейропатическая), характеризующаяся нормальным интеллектуальным развитием.

Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы является одним из доминирующих клинических проявлений МПС II. Изменения проявляются в виде дис-

функции клапанного аппарата сердца, поражения аорты, гипертрофической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии и нарушения проводимости [11, 12].

Для тяжелой формы МПС II характерна манифестация заболевания в возрасте 12–18 мес., быстрое прогрессирование заболевания, ранняя инвалидизация. С целью замедления прогрессирования заболевания всем пациентам с МПС II показана ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазы бета. При отсутствии специфической терапии продолжительность жизни пациентов не превышает двадцати лет. Смерть возникает в результате респираторных либо сердечно-сосудистых осложнений [13–15].

Полиорганная полиморфная симптоматика значительно затрудняет клиническую диагностику данного заболевания, в связи с чем описание клинических случаев различных типов мукополисахаридоза и форм течения заболевания представляет безусловный интерес.

Описание клинического случая. Мальчик С., 6 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от 3 беременности на фоне умеренной преэклампсии. Роды 3-е, преждевременные, на 33-й нед. гестации, путем кесарева сечения. Вес при рождении 1600 г, рост 40 см (физическое развитие ниже среднего, гармоничное), оценка по Апгар 7/7 баллов. С рождения на искусственном вскармливании. Аллергический анамнез спокойный. Наследственный анамнез не отягощен. Отмечаются частые инфекционные и респираторные заболевания (2 раза переболел пневмонией, несколько раз отитом).

С рождения (11.10.2022) по 22.11.2022 находился на лечении в областном перинатальном центре Александрo-Мариинской областной клинической больницы с диагнозом «Врожденная пневмония. Бронхолегочная дисплазия недоношенных, новая форма. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, синдром угнетения. Анемия. Преритинопатия. Пахово-мошоночная грыжа. Малая аномалия развития сердца, открытое овальное окно. Ателектаз левого легкого в анамнезе (26.10.2022). Транзиторная бактериемия. Пупочная грыжа. Недоношенность 33 нед.».

В возрасте 6 мес. 15.04.2023 родители пациента самостоятельно обратились в приемное отделение ГБУЗ АО «ГБ ЗАТО Знаменск». В приемном отделении ребенок был проконсультирован врачом-педиатром, выставлен диагноз «Острая внебольничная правосторонняя верхнедолевая пневмония S2–S3». Лечение получал амбулаторно, назначены амоксиклав, панцеф, ингаляции пульмикортом, амброксол. На фоне лечения состояние улучшилось, кашель купировался. Через несколько дней (21.04.2023) состояние вновь ухудшилось, отмечено нарастание одышки. Родители повторно обратились в приемное отделение ГБУЗ АО «ГБ ЗАТО Знаменск». Ребенок направлен в ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой». По тяжести состояния госпитализирован в ОРИТ № 2 с диагнозом «Ателектаз верхней доли справа? Верхнедолевая пневмония справа? Бронхообструктивный синдром». Далее 24.04.2023 пациент переведен в педиатрическое отделение, где находился до 03.05.2023 с диагнозом «Бронхолегочная дисплазия, новая форма. Внебольничная острая правосторонняя верхнедолевая пневмония средней степени. ДН 0 ст. Ателектаз верхней доли правого легкого. Последствия гипоксически-ишемической энцефалопатии, синдром задержки моторного развития. Малые аномалии развития сердца, открытое овальное отверстие. Тимомегалия. Пахово-мошоночная грыжа слева. Пупочная грыжа». Врачом на основании характерного фенотипа и задержки нервно-психического развития заподозрена наследственная болезнь обмена веществ. Для исключения болезней накопления проведено исследование в лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Н.П. Бочкова» (Москва). Методом ферментодиагностики выявлено резкое снижение активности идуронатсульфатазы в сухом пятне крови до 0,01 мкМ/л/ч (норма 10–50 мкМ/л/ч), далее выявлено повышение экскреции дерматансульфата и гепарансульфата с мочой. Следующим этапом назначена молекулярно-генетическая диагностика методом прямого автоматического секвенирования. Проведен пол-

ный анализ гена IDS. В экзоне 7 обнаружен вариант нуклеотидной последовательности с.1000G>T (p.Asp334Tyr) в гомозиготном состоянии, описанный в базе HGMD как патогенный. Были обследованы мать и сестра, которые являются носителями данного дефектного варианта.

С 12.07.2023 по 27.07.2023 ребенок находился в НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова для инициации патогенетической ферментозаместительной терапии. Пациент хорошо перенес две инфузии и далее продолжил лечение по месту жительства. Выставлен диагноз «Мукополисахаридоз II тип. Болезнь Хантера».

При осмотре: состояние средней тяжести, обусловленное бронхолегочной дисплазией и неврологической симптоматикой, имеющими место на фоне основного заболевания. Физическое развитие среднее, гармоничное (масса 9 кг, рост 78 см). Подкожно-жировой слой развит достаточно; на лице, туловище, конечностях распределен равномерно. Эмоциональный фон положительный. В психомоторном развитии отстает. Голову держит уверенно, взгляд фиксирует, переворачивается на живот, самостоятельно не сидит. Менингознаки отрицательные. Обращают на себя внимание грубые черты лица, расширенные крылья носа, пухлые губы. Кожные покровы лица, туловища, конечностей обычной окраски, умеренной влажности, чистые. На щеках проявления экссудативно-катарального диатеза в виде молочного струпа. Видимые слизистые оболочки розовые, достаточной влажности, чистые. Зев бледный, чистый. Тургор тканей умеренный. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы (подчелюстные, подмышечные, паховые) 1-го размера, эластичные, подвижные, не спаяны между собой и окружающими тканями. Пупочное кольцо расширено до 1,5 см. Голова округлой формы, большой родничок 1,5×1,5 см. Грудная клетка деформирована с боков. Нижние конечности без особенностей. Мышечный тонус повышен. Носовое дыхание свободное, отделяемого из носа нет. Дыхание без участия вспо-

могательной мускулатуры. При перкуссии отмечается легочный звук; при аускультации – в легких жесткое дыхание, хрипов нет. ЧДД – 30 вдохов в минуту; SpO₂ – 99–98 %. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум короткий, умеренный вдоль левого края грудины. ЧСС – 120 уд./мин. АД на руках – 85/50 мм рт. ст. Appetit сохранен, питание усваивает. Зубов нет. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный, на уровне реберных дуг, доступен глубокой пальпации. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, эластичной консистенции. Селезенка на 1,0 см выступает из-под края реберной дуги, эластичной консистенции. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Стул регулярный, кашицей, без патологических примесей. Мочеполовая система развита по мужскому типу, правильно. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отмечается двусторонняя пахово-мошоночная грыжа.

Ребенку были проведены инструментальные исследования.

По результатам электрокардиограммы: умеренно выраженная синусовая аритмия с ЧСС 105–120 уд./мин; нормальное положение электрической оси; нарушение (замедление) проведения импульса по правой ножке пучка Гиса.

По результатам ЭХО-кардиоскопии: правильно сформированное сердце; размеры полостей, толщина стенок соответствуют площади поверхности тела. Передняя створка митрального клапана удлинена, задняя укорочена. Створки клапана уплотнены, утолщены преимущественно на концах до 3,0–3,2 мм; митральная регургитация I–II степени (vena contracta = 3,5 мм), эксцентричная, под заднюю створку. Трикуспидальная регургитация I степени (vena contracta=1,7 мм), легочная регургитация 0-I степени. Систолическая функция левого желудочка сохранена. Фракция выброса – 76 %, фракция укорочения – 44 %. Перикард без особенностей. Систолическое давление легочной артерии – 27 мм рт. ст. Малые

аномалии развития сердца. Три эктопически расположенные (диагональные) хорды в полости левого желудочка. Открытое овальное окно в стадии закрытия (1,0 мм с редким левосторонним сбросом).

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости: признаки гепатоспленомегалии, увеличения и деформации желчного пузыря, гиперплазии подпеченочных и брыжеечных лимфоузлов, умеренное ослабление кишечной перистальтики.

Ультразвуковое исследование почек патологии не выявило.

Ребенок был осмотрен узкими специалистами (пульмонологом, кардиологом, хирургом).

На основании результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований был установлен клинический диагноз «Мукополисахаридоз II тип. Болезнь Хантера. Смещение носовой перегородки вправо. Гиперметропия слабой степени ОУ. Синдром расширенной экскавации диска зрительного нерва. Килевидная деформация грудной клетки I степени, симметричный тип. Дегенеративные изменения митрального клапана сердца. Недостаточность митрального клапана 1 степени. Малая аномалия развития сердца. Открытое овальное окно».

Диагноз сопутствующий «Бронхолегочная дисплазия, новая форма, средней степени тяжести, период ремиссии. ДН 0 ст. Последствия гипоксически-ишемической энцефалопатии, синдром задержки моторного развития. Двусторонняя пахово-мошоночная грыжа. Пупочная грыжа».

Ребенок с 7 мес. начал регулярно получать ферментозаместительную терапию препаратом, содержащим в качестве активного вещества идурсульфазу бета. На ее фоне зафиксированы значительные результаты. Ребенок самостоятельно пошел в 1 год 2 мес., стал меньше болеть, фенотипические особенности стали мягче, наметилась положительная динамика в психоречевом развитии. В январе 2024 г. произведена операция по удалению пахово-мошоночной грыжи.

Обсуждение. В описанном клиническом случае у мальчика в возрасте 6 мес. на основа-

нии объективного осмотра и данных, полученных с помощью инструментальных методов обследования, был заподозрен мукополисахаридоз II типа. Внешний вид ребенка в этом возрасте характеризовался признаками, свойственными МПС II типа: экзофтальм, расширенные крылья носа, пухлые губы, позднее прорезывание зубов, килевидная деформация грудной клетки. Со стороны внутренних органов обращало на себя внимание наличие двусторонней пахово-мошоночной грыжи, а также пупочной грыжи. Выявленные пороки сердца, гепатоспленомегалия, поражение легких в сочетании с вышеописанными симптомами привели к решению провести прицельное исследование для исключения болезней накопления.

Стандартом диагностики МПС II типа является лабораторное определение активности идуронат-2-сульфатазы, количественный и качественный анализ ГАГ мочи и молекулярно-генетические исследования гена IDS.

В описанном случае повышение экскреции гепарансульфата и дерматансульфата, резкое снижение активности идуронатсульфатазы в крови до 0,01 мкМ/л/час являлись решающими в постановке диагноза «МПС II типа».

Далее методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена IDS (NM 000202,8, болезнь Хантера (OMIM#309900), X – сцепленный рецессивный тип наследования). В экзоне 7 обнаружен вариант нуклеотидной последовательности c.1000G>T (p.Asp334Tyr) в гомозиготном состоянии, описанный в базе HGMD как патогенный (CM141183).

В результате мальчику был выставлен диагноз «Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера)».

Таким образом, была осуществлена ранняя диагностика заболевания, проведена верификация мутации и назначена специфическая ферментозаместительная терапия, что позволит улучшить два основных показателя жизни – качество и количество.

Заключение. Приведенный клинический случай демонстрирует возможность постановки диагноза заболевания в первые месяцы жизни несмотря на гетерогенность клинического фенотипа при синдроме Хантера.

Следует отметить, что диагностический поиск при данной патологии не должен ограничиваться определением уровня ГАГ в моче, поскольку данный показатель может быть не изменен, например, при МПС IV, что не исключает МПС II. Кроме того, уровень ГАГ в моче может быть повышен у больных любым типом мукополисахаридоза. В таком случае он является первым диагностическим критерием и диагноз должен подтверждаться молекулярно-генетическим методом. В описанном случае молекулярно-генетический анализ выявил гомозиготную делецию гена IDS, которая была зарегистрирована в международной базе данных мутаций генов человека (HGMD).

Верификация диагноза позволила своевременно начать заместительную ферментную терапию, что значительно замедлит или предотвратит развитие необратимых проявлений заболевания и, следовательно, изменит естественное течение МПС II и повысит качество жизни пациента.

Анализ клинических случаев полезен прежде всего для практического педиатрического сообщества. Повышение осведомленности о МПС II среди специалистов является решающим фактором для ранней диагностики и лечения, способствует не только предотвращению прогрессирования заболевания, но и определению прогностических аспектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Антонова А.А., Каширская Е.И.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Антонова А.А.,

Сопрунова И.В., Макухина Л.П., Яманова Г.А.

Анализ и интерпретация данных: Сопрунова И.В., Макухина Л.П.

Написание и редактирование текста: Антонова А.А., Каширская Е.И.

Литература

1. Полякова О.А., Михайлова Л.К., Садовская Ю.Е., Тырцева Е.С., Суюндукова А.С. Трудности диагностики мукополисахаридоза в детском возрасте. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 57–66. DOI: 10.26269/jfme-5t33.
2. Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Науменко Г.В. Мукополисахаридоз IVA типа у детей: клинические случаи. Кубанский научный медицинский вестник. 2022; 29 (1): 119–131. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-119-131
3. Клиточенко Г.В., Малюжинская Н.В., Петрова И.В. Клиника и современные возможности терапии мукополисахаридозов. Лекарственный вестник. 2021; 3 (83): 50–55.
4. Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Пак Л.А., Ерешко О.А. Клинический опыт замены ферментозаместительной терапии у пациента с мукополисахаридозом II типа. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2020; 1 (4): 242–247. DOI: 10.17816/2686-8997-2020-1-4-242-247.
5. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Ревуненков Г.В., Лобжанидзе Т.В., Бабайкина М.А. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 485–490. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2070
6. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. Естественное течение нейронопатической формы мукополисахаридоза II типа (синдрома хантера) у детей: наблюдательное когортное исследование. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2023; 4 (2): 74–83. DOI: 10.46563/2686-8997-2023-4-2-74-83.
7. Михайлова Л.К., Полякова О.А. Ранняя клиническая диагностика орфанной патологии – мукополисахаридоза. Детская хирургия. 2019; 23 (1S3): 43.
8. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Гордеева О.Б., Комарова Е.В., Привалова Т.Е., Рыкунова А.И., Бабайкина М.А. Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфаза больных с мукополисахаридозом, тип II: обзор литературы. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (S6): 618–623. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2371.
9. Левина Ю.Г., Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Журкова Н.В., Эфендиева К.Е., Алексеева А.А., Калугина В.Г. Аллергические реакции при ферментозаместительной терапии детей с мукополисахаридозом, тип II. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (S6): 624–629. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2372.
10. Евсеева Т.Н., Меркурьев Д.В., Мерзлова Н.Б. Случай мукополисахаридоза 2-го типа у ребенка 6 лет. Актуальные вопросы педиатрии: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Пермь: Книжный формат; 2017: 63–66.
11. Бокова Т.А. Мукополисахаридоз: орфанное заболевание в практике педиатра. Практика педиатра. 2017; 1: 19–22.
12. Рагимова С.А. Особенности течения мукополисахаридоза II типа у ребенка школьного возраста. Российский педиатрический журнал. 2023; 26 (S2): 70–71.
13. Полякова О.А. Особенности лечения при мукополисахаридозе (МПС) различных типов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (4): 228–229.
14. Кузенкова Л.М., Намазова-баранова Л.С., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д., Подклетнова Т.В., Студеникин В.М., Лазуренко С.Б. Современный взгляд на мукополисахаридоз II типа у детей: мультидисциплинарный подход к проблеме. Эффективная фармакотерапия. 2012; 13: 28–35.
15. Полякова Н.А., Воскобоева Е.Ю., Канивец И.В., Коростелев С.А., Какаулина В.С., Печатникова Н.Л. Синдром протяженной делеции при тяжелой форме мукополисахаридоза II типа. Медицинская генетика. 2019; 18 (1): 45–50. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.45-50.

Поступила в редакцию 05.05.2024; принята 19.02.2025.

Авторский коллектив

Антонова Алёна Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; e-mail: fduecn-2010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>.

Каширская Елена Игоревна – профессор, доктор медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; e-mail: kmn2001@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4271-543X>.

Сопрунова Ирина Владимировна – врач-генетик, ГБУЗ Астраханской области «Центр охраны здоровья семьи и репродукции». 414040, Россия, г. Астрахань, ул. Красная Набережная, 43/2; e-mail: irinkagen16@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1991-1326>.

Макухина Лия Петровна – заведующий педиатрическим отделением, ГБУЗ Астраханской области «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой». 414011, Россия, г. Астрахань, ул. Медиков, 6; e-mail: makuhina.liya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2417-269X>.

Яманова Галина Александровна – ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; e-mail: galina_262@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>.

Образец цитирования

Антонова А.А., Каширская Е.И., Сопрунова И.В., Макухина Л.П., Яманова Г.А. Клинический случай мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера). Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 94–102. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-94-102.

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE 2 (HUNTER SYNDROME): CASE STUDY

A.A. Antonova ¹, E.I. Kashirskaya ¹, I.V. Soprunova ², L.P. Makukhina ³, G.A. Yamanova ¹

¹ Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia;

² Center for Family Health and Reproduction, Astrakhan, Russia;

³ Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia

The paper presents clinical and laboratory characteristics of an orphan disease – mucopolysaccharidosis type 2.

The aim of the paper is to demonstrate a clinical case of Hunter syndrome caused by a mutation in the IDS gene.

Materials and Methods. Anamnestic, clinical and analytical methods were used during the trial. The authors analyzed patients' medical history, the results of clinical, laboratory and molecular genetic studies.

Results. At the age of 6 months, the child was suspected of having a lysosomal storage disease. The diagnosis was confirmed at the age of 7 months: increased concentration of glycosaminoglycans in urine and decreased activity of iduronate sulfatase were detected. Direct automated sequencing was used for the complete analysis of the IDS gene. The results confirmed the diagnosis of "Hunter disease (OMIM#309900) (NM 000202.8), X-linked recessive type of inheritance". In exon 7 of the gene, we detected a variant of the nucleotide sequence c.1000G>T (p.Asp334Tyr) in a hemizygous state, described in the HGMD (Human Gene Mutation Database) as pathogenic (CM141183).

Conclusion. The clinical example demonstrates that it is possible to diagnose the disease in newborns despite the heterogeneity of the clinical phenotype in Hunter syndrome.

Early diagnosis and timely enzyme replacement therapy slow down or even prevent the development of irreversible manifestations of the disease and, therefore, change the natural course of mucopolysaccharidosis type 2, improving patient's quality of life.

The analysis of clinical cases is useful primarily for the practical pediatric community. Increasing awareness of MPS type 2 among specialists is a significant factor for early diagnosis and timely treatment. It helps both to prevent disease progression and to determine prognostic aspects.

Key words: child, mucopolysaccharidosis, Hunter syndrome, clinical case, diagnostics.

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

Author contributions

Research concept and design: Antonova A.A., Kashirskaya E.I.

Literature search, participation in the study, data processing: Antonova A.A.,

Soprunova I.V., Makukhina L.P., Yamanova G.A.

Data analysis and interpretation: Soprunova I.V., Makukhina L.P.

Text writing and editing: Antonova A.A., Kashirskaya E.I.

References

1. Polyakova O.A., Mikhaylova L.K., Sadovskaya Yu.E., Tyrtseva E.S., Suyundukova A.S. Trudnosti diagnostiki mukopolisakharidoza v detskom vozraste [Difficulties in diagnosing mucopolysaccharidosis in children]. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2019; 4: 57–66. DOI: 10.26269/jfme-5t33 (in Russian).
2. Burlutskaya A.V., Savel'eva N.V., Naumenko G.V. Mukopolisakharidoz IVA tipa u detey: klinicheskie sluchai [Mucopolysaccharidosis type IVA in children: clinical cases]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2022; 29 (1): 119–131. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-119-131 (in Russian).
3. Klitochenko G.V., Malyuzhinskaya N.V., Petrova I.V. Klinika i sovremennyye vozmozhnosti terapii mukopolisakharidozov [Clinical picture and modern therapy for mucopolysaccharidoses]. *Lekarstvennyy vestnik*. 2021; 3 (83): 50–55 (in Russian).
4. Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V., Pak L.A., Ereshko O.A. Klinicheskiy opyt zameny fermentozamestitel'noy terapii u patsienta s mukopolisakharidozom II tipa [Clinical experience of replacing enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type II]. *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana*. 2020; 1 (4): 242–247. DOI: 10.17816/2686-8997-2020-1-4-242-247 (in Russian).
5. Vashakmadze N.D., Namazova-Baranova L.S., Zhurkova N.V., Zakharova E.Yu., Revunenkov G.V., Lobzhanidze T.V., Babaykina M.A. Mukopolisakharidoz II tipa: effektivnost' fermentozamestitel'noy terapii [Mucopolysaccharidosis type II: enzyme replacement therapy efficiency]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2019; 18 (6): 485–490. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2070 (in Russian).
6. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V. Estestvennoe techenie neyronopaticheskoy formy mukopolisakharidoza II tipa (sindroma khantera) u detey: nablyudatel'noe kogortnoe issledovanie [Natural history of neuronopathic form of Hunter syndrome in children: observational cohort study]. *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana*. 2023; 4 (2): 74–83. DOI: 10.46563/2686-8997-2023-4-2-74-83 (in Russian).
7. Mikhaylova L.K., Polyakova O.A. Rannyya klinicheskaya diagnostika orfanoy patologii – mukopolisakharidoza [Early clinical diagnostics of orphan pathology – mucopolysaccharidosis]. *Detskaya khirurgiya*. 2019; 23 (1S3): 43 (in Russian).
8. Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Gordeeva O.B., Komarova E.V., Privalova T.E., Rykunova A.I., Babaykina M.A. Fermentozamestitel'naya terapiya preparatom idursul'faza bol'nykh s mukopolisakharidozom, tip II: obzor literatury [Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis type II: Literature review]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2021; 20 (S6): 618–623. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2371 (in Russian).
9. Levina Yu.G., Vashakmadze N.D., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Zhurkova N.V., Efendieva K.E., Alekseeva A.A., Kalugina V.G. Allergicheskie reaktsii pri fermentozamestitel'noy terapii detey s mukopolisakharidozom, tip II [Allergic reactions at enzyme replacement therapy in children with mucopolysaccharidosis type II]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2021; 20 (S6): 624–629. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2372 (in Russian).
10. Evseeva T.N., Merkur'ev D.V., Merzlova N.B. Sluchay mukopolisakharidoza 2-go tipa u rebenka 6 let [Mucopolysaccharidosis type 2 in a 6-year-old child: Case study]. *Aktual'nye voprosy pediatrii: materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. [Current issues in pediatrics: Proceedings of the interregional science-to-practice conference with international participation]. Perm': Knizhnyy format; 2017: 63–66 (in Russian).
11. Bokova T.A. Mukopolisakharidoz: orfanoe zabolevanie v praktike pediatra [Mucopolysaccharidosis: Orphan disease in pediatric practice]. *Praktika pediatria*. 2017; 1: 19–22 (in Russian).

12. Ragimova S.A. Osobennosti techeniya mukopolisakharidoza II tipa u rebenka shkol'nogo vozrasta [Features of the course of mucopolysaccharidosis type II in a school-aged child]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2023; 26 (S2): 70–71 (in Russian).
13. Polyakova O.A. Osobennosti lecheniya pri mukopolisakharidoze (MPS) razlichnykh tipov [Features of treatment for various types of mucopolysaccharidosis (MPS)]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (4): 228–229 (in Russian).
14. Kuzenkova L.M., Namazova-baranova L.S., Gevorkyan A.K., Vashakmadze N.D., Podkletnova T.V., Studenikin V.M., Lazurenko S.B. Sovremennyy vzglyad na mukopolisakharidoz II tipa u detey: mul'tidistsiplinarnyy podkhod k problem [A modern view on mucopolysaccharidosis type II in children: Multidisciplinary approach to the problem]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012; 13: 28–35 (in Russian).
15. Polyakova N.A., Voskoboeva E.Yu., Kanivets I.V., Korostev S.A., Kakaulina V.S., Pechatnikova N.L. Sindrom protyazhennoy deletsii pri tyazheloy forme mukopolisakharidoza II tipa [Contiguous gene syndrome in severe case of mucopolysaccharidosis type II.]. *Meditinskaya genetika*. 2019; 18 (1): 45–50. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.45-50 (in Russian).

Received May 05, 2024; accepted February 19, 2025.

Information about the authors

Antonova Alena Anatol'evna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya St., 121; e-mail: fduen-2010@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>.

Kashirskaya Elena Igorevna, Professor, Doctor of Sciences (Medicine), Acting Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya str., 121; e-mail: kmn2001@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4271-543X>.

Soprunova Irina Vladimirovna, Geneticist, Center for Family Health and Reproduction. 414040, Russia, Astrakhan, Krasnaya Naberezhnaya St., 43/2; e-mail: irinkagen16@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1991-1326>.

Makukhina Liya Petrovna, Head of the Pediatric Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva. 414011, Russia, Astrakhan, Medikov St., 6; e-mail: makuhina.liya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2417-269X>.

Yamanova Galina Aleksandrovna, Teaching Assistant, Chair of Normal Physiology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 414000, Russia, Astrakhan, Bakinskaya St., 121; e-mail: galina_262@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>.

For citation

Antonova A.A., Kashirskaya E.I., Soprunova I.V., Makukhina L.P., Yamanova G.A. Klinicheskiy sluchay mukopolisakharidoza II tipa (sindrom Khantera) [Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Case study]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 2: 94–102. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-94-102 (in Russian).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 611.839.1

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-103-109

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОННОГО ГЛОМУСА: НОВЫЙ ПОДХОД С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Е.С. Ганина, Ю.В. Григорьева, В.Д. Корнилов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Цель – создание и апробация способа выявления паренхимы сонного гломуса (СГ) для световой микроскопии с помощью ультрафиолетового излучения.

Материалы и методы. Исследовали 5 фрагментов бифуркации общей сонной артерии (ОСА), полученных во время выполнения каротидной эндартерэктомии пациентам пожилого и старческого возраста. После иссечения фрагмент помещали в 10 % раствор забуференного формалина. В течение 20 мин материал поступал в патологоанатомическое отделение, где его помещали под УФ-лампу с длиной волны 405 нм и крутящимся столиком внутри. В результате наблюдали ярко-зеленое свечение в области бифуркации ОСА. Светящийся участок иссекали при помощи скальпеля и пинцета, после чего на ротаторном микротоме проводили изготовление послойных гистологических препаратов толщиной 5 мкм по рутинной методике с окраской по Массону.

Результаты. Был разработан, апробирован и запатентован способ выявления паренхимы СГ для световой микроскопии с помощью ультрафиолетового излучения. Он позволил точно определить участки паренхимы СГ. На всех гистологических препаратах отчетливо определялась вся гистоструктура органа. При данной реакции наличие ярко-зеленого свечения видно невооруженным глазом, благодаря чему отпадает необходимость в применении увеличительных приборов.

Выводы. Новый подход может значительно упростить и ускорить процесс исследования СГ, а также улучшить качество получаемого для гистологического анализа материала.

Ключевые слова: сонный гломус, каротидный клубочек, хромофинные клетки, артериальная гипертензия.

Введение. Сонный гломус (СГ), также известный как каротидный клубочек, представляет собой специализированный хеморецептор, который расположен в области бифуркации общей сонной артерии (ОСА) [1]. Хеморецепторная активность СГ напрямую зависит от изменений парциального давления CO_2 и O_2 , а также от уровня ионов H в среде: гиперкапния и ацидоз вызывают высвобождение ионов Ca и генерацию потенциала действия [2]. СГ играет важную роль в регулировании дыхательных функций и деятельности сердечно-сосудистой системы, реагируя на колебания уровней кислорода и углекислого газа в

крови. С каждым годом исследование этого анатомического образования становится все более актуальным, особенно в контексте распространения заболеваний, возникающих в результате его дисфункции [3].

Одними из наиболее часто встречающихся патологических состояний, связанных с каротидным клубочком, являются синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) и артериальная гипертензия (АГ): в мире СОАС страдает почти 1 млрд человек [4], а более 31 % взрослого населения планеты имеют в анамнезе симптомы АГ [5]. Так как хемосенсорный рефлекс, берущий свое начало от СГ,

является основным регулятором дыхания и активности симпатической нервной системы [6], предполагается, что основной причиной резистентной к лечению гипертонии может быть наличие у пациента СОАС [7]. У детей же синдром обструктивного апноэ может негативно сказаться на их развитии и когнитивных функциях, что подчеркивает важность его ранней диагностики и лечения [8].

Кроме того, СГ может играть роль в развитии таких заболеваний, как диабет и метаболический синдром. У людей с этими состояниями часто отмечаются изменения в чувствительности хеморецепторов, что может повлиять на нормальную регуляцию дыхательных функций и гемодинамики: острая гипогликемия усиливает реакцию СГ на гипоксию, а современные исследования также указывают на то, что СГ могут воспринимать инсулин напрямую, независимо от его воздействия на глюкозу, что связывает каротидные клубочки с патофизиологическими последствиями метаболического синдрома [9].

Актуальность исследования строения СГ в значительной степени обусловлена высокой частотой возникновения опухолей этой структуры, таких как каротидная хемотектома. Эти опухоли составляют около 65 % от общего числа параганглиом области головы и шеи, что подчеркивает важность морфологических и патоморфологических исследований, ведущихся в данном направлении [10, 11].

Изучение морфологии СГ также имеет значение для понимания возрастных особенностей структуры, их влияния на здоровье. И хотя количество публикаций, посвященных строению СГ у детей, ограничено, все же некоторые обнаруженные в разных возрастных категориях отличия очевидны. Например, зафиксированы изменения в соотношении «строма/паренхима» [12], которые могут оказывать влияние на функцию органа. Понимание этих особенностей поможет в будущем разработать более специфические методы диагностики и лечения пациентов разных возрастных категорий.

Кроме того, необходимо отметить, что повышение уровня визуализации, точности диагностики и эффективности лечения опухолей

гломуса остаются актуальными задачами, которые до сих пор не полностью решены в практике онкологов и неврологов. В связи с этим разработка новых методов и технологий верификации опухолей является важным шагом на пути к улучшению качества медицинской помощи пациентам [13, 14].

Разработка нового способа забора СГ для гистологического исследования становится актуальной задачей в свете описанной выше связи данной структуры с различными заболеваниями. Существующий метод был описан еще в 1982 г. [15]. Он не всегда показывает свою эффективность в работе с материалом взрослых пациентов, страдающих нарушениями липидного обмена или хронической АГ: плотность соединительнотканной капсулы органа и обилие жировой клетчатки могут серьезно влиять на результаты препарирования СГ и, как следствие, качество полученного гистологического препарата. Также метод сложен и не всегда реализуем при работе с материалом, полученным от детей. Свою роль здесь играет худшая макроскопическая визуализация: меньшие размеры бифуркации общей сонной артерии, самого органа, меньшее количество соединительной ткани вокруг него и почти отсутствующая собственная капсула. Все это может привести к некорректному забору материала для гистологического исследования или к повреждению паренхимы органа при проведении препарирования.

Цель исследования. Создание и апробация способа выявления паренхимы сонного гломуса для световой микроскопии с помощью ультрафиолетового излучения.

Задачи включали в себя изучение литературы, выдвижение рабочей гипотезы по выбору оптимальной методики идентификации паренхимы сонного гломуса, апробация способа.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 5 фрагментов бифуркации ОСА с наружной сонной артерией (НСА) и внутренней сонной артерией (ВСА), полученных во время выполнения каротидной эндалтерэктомии (хирургического вмешательства, целью которого является удаление из сонных артерий атеросклеротических бляшек) пациентам

пожилого и старческого возраста. Операция проводилась в отделении сосудистой хирургии № 2 клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. После иссечения фрагмент бифуркации ОСА помещали в 10 % раствор забуференного формалина. В течение 20 мин материал поступал в патологоанатомическое отделение, где и проводилось дальнейшее исследование. Далее выполнялась стандартная проводка через изопропиловый спирт возрастающей концентрации в гистологическом процессоре замкнутого типа с вакуумом Leica ASP 300. Заливали материал в парафин Histomix (Bio Optica). Затем на роторном микротоме изготавливали послойные гистологические препараты толщиной 5 мкм по рутинной методике с окраской по Массону.

Работа выполнялась в соответствии с действующим законодательством.

Результаты и обсуждение. Основой для создания нового способа выявления паренхимы сонного гломуса послужила работа А. Kohn [16]. Автор использовал для определения хромафинных клеток в мозговом веществе надпочечников соли хрома. С учетом наличия в сонном гломусе хромафинных гранул, содер-

жащих ряд катехоламинов [17], а также данных Shyue-Fang Hsu, Gerard P. Ahern, Meyer B. Jackson [18], изучавших секреторные клетки под ультрафиолетом, нами была выдвинута гипотеза о возможности применения УФ-излучения для идентификации паренхимы СГ.

Для подтверждения гипотезы операционный материал препарировали, убирая лишнюю соединительную и жировую ткань, не доходя до места бифуркации общей сонной артерии. Сами ОСА, ВСА и НСА промывали и сразу помещали на 30 мин в прозрачную стеклянную емкость с 10 % нейтральным формалином на фосфатном буфере. Затем в условиях патологоанатомического отделения клиники СамГМУ помещали под УФ-лампу с длиной волны 405 нм и крутящимся столиком внутри. В результате наблюдали ярко-зеленое свечение в области бифуркации ОСА. Светящийся участок иссекали при помощи скальпеля и пинцета, после чего изготавливали гистологический препарат по общепринятой методике.

Во всех гистологических препаратах отчетливо определялась вся гистоструктура сонного гломуса (рис. 1).

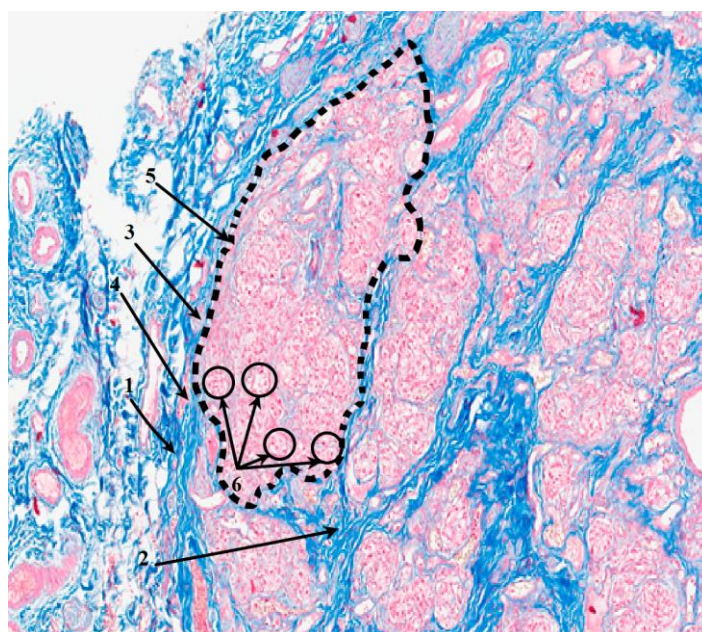


Рис. 1. Фрагмент сонного гломуса женщины 78 лет: 1 – собственная капсула органа; 2 – междольковая соединительная ткань; 3 – нервный пучок; 4 – сосуд; 5 – границы дольки СГ; 6 – гломерулы (окраска по Массону, $\times 10$)

Fig. 1. Carotid body, fragment, female, 78 years old: 1 – organ capsule; 2 – interlobular connective tissue; 3 – nerve bundle; 4 – vessel; 5 – borders of the CB lobule; 6 – glomeruli (Masson's trichrome stain, $\times 10$ magnification)

Данная методика впоследствии была запатентована [19]. Способ позволил точно определить участки паренхимы сонного гломуса. При данной реакции наличие ярко-зеленого свечения видно невооруженным глазом, благодаря чему отпадает необходимость применения увеличительных приборов. При этом способ прост в использовании и не требует высоких затрат на его реализацию. Получившиеся гистологические препараты подтвердили факт наличия паренхимы в срезах и, соответственно, эффективность данной методики.

Заключение. В результате проведенного исследования был разработан и апробирован способ выявления паренхимы сонного гломуса для световой микроскопии с помощью ультрафиолетового излучения. Новый подход может значительно упростить и ускорить про-

цесс исследования СГ, а также улучшить качество получаемого материала для гистологического анализа, что критично для диагностики опухолей и других заболеваний. Упрощение процедуры забора может стать важным шагом в диагностике и лечении заболеваний, связанных с каротидным гломусом, особенно в педиатрической практике.

СГ представляет собой многогранную тему для исследований в современной медицине и морфологии, открывающую новые горизонты для понимания патогенеза различных заболеваний и создания эффективных терапевтических подходов. С учетом критической роли СГ в регулировании жизненно важных функций организма исследование каротидного клубочка должно занимать центральное место как в клинической практике, так и в научных исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ганина Е.С., Григорьева Ю.В., Корнилов В.Д.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Ганина Е.С., Корнилов В.Д.

Написание и редактирование текста: Ганина Е.С., Григорьева Ю.В., Корнилов В.Д.

Литература

1. Heath D. The human carotid body. *Thorax*. 1983; 38 (8): 561–564. DOI: 10.1136/thx.38.8.561.
2. Бреслав И.С., Ноздрачев А.Д. Регуляция дыхания: висцеральная и поведенческая составляющие. *Успехи физиологических наук*. 2007; 38 (2): 26–45.
3. Conde S.V., Martins F.O., Sacramento J.F. Carotid body interoception in health and disease. *Auton Neurosci*. 2024; 255: 103207. DOI: 10.1016/j.autneu.2024.103207.
4. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir. Med*. 2019; 7 (8): 687–698.
5. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016; 134 (6): 441–450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
6. Semenza G.L., Prabhakar N.R. The role of hypoxia-inducible factors in carotid body (patho) physiology. *The Journal of Physiology*. 2018; 596 (15): 2977–2983. DOI: 10.1113/jp275696.
7. Wang A.Y. Sleep-disordered breathing and resistant hypertension. *Seminars in nephrology*. 2014; 34 (5): 520–531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.08.006>.
8. Pávai Z., Tőro K., Keller E., Jung J. Morphometric investigation of carotid body in sudden infant death syndrome. *Rom J Morphol Embryol*. 2005; 46 (2): 93–97. DOI: 10.1007/s10517-020-04807-8.
9. Prabhakar N.R., Joyner M.J. Tasting arterial blood: what do the carotid chemoreceptors sense? *Frontiers in physiology*. 2015; 5, 524. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00524>.
10. Georgiadis G.S., Lazarides M.K., Tsalkidis A., Argyropoulou P., Giatromanolaki A. Carotid body tumor in a 13-year-old child: Case report and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2008; 47 (4): 874–880. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.10.040.

11. Fan D., Luster S., Eid I.G., Calvino A.S. A multidisciplinary approach to carotid body tumors surgical management. *J Surg Case Rep*. 2020; 3: 1–4. DOI: 10.1093/jscr/rjaa030.
12. Heath D. Diseases of the human carotid body. London: Springer-Verlag; 1992: 7–43.
13. Ikeda A., Shiga K., Katagiri K., Saito D., Miyaguchi J., Oikawa S., Tsuchida K., Asakage T., Ozawa H., Nibu K., Ohtsuki N., Fujimoto Y., Kaneko K. Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan. *Oncol Lett*. 2018; 15 (4): 5318–5324. DOI: 10.3892/ol.2018.7925.
14. Moore M.G., Netterville J.L., Mendenhall W.M., Isaacson B., Nussenbaum B. Head and Neck Paragangliomas: An Update on Evaluation and Management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 154 (4): 597–605. DOI: 10.1177/0194599815627667.
15. Smith P., Jago R., Heath D. Anatomical variation and quantitative histology of the normal and enlarged carotid body. *The Journal of Pathology*. 1982; 137 (4): 287–304. DOI: 10.1002/path.1711370404.
16. Kohn A. Das chromaffine Gewebe. *Ergebnisse Anat Entwickl*. 1902; 12: 253–348.
17. Ortega-Sáenz P., López-Barneo J. Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Annu Rev Physiol*. 2020; 82: 127–149. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114427.
18. Shyue-Fang Hsu, Gerard P. Ahern, Meyer B. Jackson. Ultra-violet light-induced changes in membrane properties in secretory cells. *Journal of Neuroscience Methods*. 1999; 90 (1): 67–79. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(99\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(99)00071-0).
19. Ганина Е.С., Корнилов В.Д., Григорьева Ю.В., Севрюкова В.Н., Кулакова О.В. Патент РФ № 2817937 C1; 2024.

Поступила в редакцию 04.02.2025; принята 15.04.2025.

Авторский коллектив

Ганина Елена Сергеевна – ведущий специалист учебно-исследовательской лаборатории «Морфология», аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443010, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: e.s.ganina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9417>.

Григорьева Юлия Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443010, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: yu.v.grigoreva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7228-1003>.

Корнилов Вадим Дмитриевич – кандидат медицинских наук, директор учебно-исследовательской лаборатории «Морфология», ассистент кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443010, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: v.d.kornilov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3380-1958>.

Образец цитирования

Ганина Е.С., Григорьева Ю.В., Корнилов В.Д. Гистологическое исследование сонного гломуса: новый подход с использованием ультрафиолетового излучения. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 2: 103–109. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-103-109.

HISTOLOGICAL STUDY OF THE CAROTID BODY: A NEW ULTRAVIOLET RADIATION METHOD

E.S. Ganina, Yu.V. Grigor'eva, V.D. Kornilov

Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

The aim of the study is to create and test a method for identifying the carotid body (CB) parenchyma for light microscopy using ultraviolet radiation.

Materials and Methods. We studied 5 fragments of the common carotid artery (CCA) bifurcation obtained during carotid endarterectomy in elderly and senile patients. After excision, the fragment was placed in 10 % buffered formalin. Within 20 min, the material was delivered to the pathology department, where it was placed under a UV light box, 405 nm wavelength, with a rotating tray. As a result, a bright green glow was observed in the CCA bifurcation area. The luminous area was excised with a scalpel and tweezers. Then, layer-by-layer histologic specimen (5 μ m thickness) were made on a rotary microtome (routine technique, Masson's trichrome stain).

Results. A method for detecting the CB parenchyma for light microscopy using ultraviolet radiation was developed, tested and patented. It allowed for precise determination of CB parenchyma areas. The entire organ histostucture was clearly determined on all histological specimen. This reaction makes the bright green glow visible to the naked eye, eliminating the need for magnifying devices.

Conclusions. The new approach can significantly simplify and speed up the process of SB examination, and improve the quality of histological materials.

Key words: carotid body, carotid glomerulus, chromophine cells, arterial hypertension.

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

Author contributions

Research concept and design: Ganina E.S., Grigor'eva Yu.V., Kornilov V.D.

Literature search, participation in the study, data processing: Ganina E.S., Kornilov V.D.

Text writing and editing of the text: Ganina E.S., Grigor'eva Yu.V., Kornilov V.D.

References

1. Heath D. The human carotid body. *Thorax*. 1983; 38 (8): 561–564. DOI: 10.1136/thx.38.8.561.
2. Breslav I.S., Nozdrachev A.D. Regulyatsiya dykhaniya: vistseral'naya i povedencheskaya sostavlyayushchie [Regulation of breath: Visceral and behavioral components]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2007; 38 (2): 26-45 (in Russian).
3. Conde S.V., Martins F.O., Sacramento J.F. Carotid body interoception in health and disease. *Auton Neurosci*. 2024; 255: 103207. DOI: 10.1016/j.autneu.2024.103207.
4. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir. Med*. 2019; 7 (8): 687–698.
5. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016; 134 (6): 441–450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
6. Semenza G.L., Prabhakar N.R. The role of hypoxia-inducible factors in carotid body (patho) physiology. *The Journal of Physiology*. 2018; 596 (15): 2977–2983. DOI: 10.1113/jp275696.
7. Wang A.Y. Sleep-disordered breathing and resistant hypertension. *Seminars in nephrology*. 2014; 34 (5): 520–531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.08.006>.
8. Pávai Z., Tőro K., Keller E., Jung J. Morphometric investigation of carotid body in sudden infant death syndrome. *Rom J Morphol Embryol*. 2005; 46 (2): 93–97. DOI: 10.1007/s10517-020-04807-8.
9. Prabhakar N.R., Joyner M.J. Tasting arterial blood: what do the carotid chemoreceptors sense? *Frontiers in physiology*. 2015; 5, 524. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00524>.
10. Georgiadis G.S., Lazarides M.K., Tsalkidis A., Argyropoulou P., Giatromanolaki A. Carotid body tumor in a 13-year-old child: Case report and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2008; 47 (4): 874–880. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.10.040.
11. Fan D., Luster S., Eid I.G., Calvino A.S. A multidisciplinary approach to carotid body tumors surgical management. *J Surg Case Rep*. 2020; 3: 1–4. DOI: 10.1093/jscr/rjaa030.
12. Heath D. *Diseases of the human carotid body*. London: Springer-Verlag; 1992: 7–43.
13. Ikeda A., Shiga K., Katagiri K., Saito D., Miyaguchi J., Oikawa S., Tsuchida K., Asakage T., Ozawa H., Nibu K., Ohtsuki N., Fujimoto Y., Kaneko K. Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan. *Oncol Lett*. 2018; 15 (4): 5318–5324. DOI: 10.3892/ol.2018.7925.
14. Moore M.G., Netterville J.L., Mendenhall W.M., Isaacson B., Nussenbaum B. Head and Neck Paragangliomas: An Update on Evaluation and Management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 154 (4): 597–605. DOI: 10.1177/0194599815627667.

15. Smith P., Jago R., Heath D. Anatomical variation and quantitative histology of the normal and enlarged carotid body. *The Journal of Pathology*. 1982; 137 (4): 287–304. DOI: 10.1002/path.1711370404.
16. Kohn A. Das chromaffine Gewebe. *Ergebnisse Anat Entwickl*. 1902; 12: 253–348.
17. Ortega-Sáenz P., López-Barneo J. Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Annu Rev Physiol*. 2020; 82: 127–149. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114427.
18. Shyue-Fang Hsu, Gerard P. Ahern, Meyer B. Jackson. Ultra-violet light-induced changes in membrane properties in secretory cells. *Journal of Neuroscience Methods*. 1999; 90 (1): 67–79. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(99\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(99)00071-0).
19. Ganina E.S., Kornilov V.D., Grigor'eva Yu.V., Sevryukova V.N., Kulakova O.V. *Patent RF № 2817937 C1*; 2024 (in Russian).

Received February 04, 2025; accepted April 15, 2025.

Information about the authors

Ganina Elena Sergeevna, Head Researcher, Educational and Research Laboratory “Morphology”, Postgraduate Student, Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443010, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: e.s.ganina@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9417>.

Grigor'eva Yuliya Vladimirovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443010, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: yu.v.grigoreva@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7228-1003>.

Kornilov Vadim Dmitrievich, Candidate of Sciences (Medicine), Director of the Educational and Research Laboratory “Morphology”, Teaching Assistant, Chair of Human Anatomy, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 443010, Russia, Samara, Chapaevskaya St., 89; e-mail: v.d.kornilov@samsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3380-1958>.

For citation

Ganina E.S., Grigor'eva Yu.V., Kornilov V.D. Gistologicheskoe issledovanie sonnogo glomusa: novyy podkhod s ispol'zovaniem ul'trafioletovogo izlucheniya [Histological study of the carotid body: A new ultraviolet radiation method]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2025; 2: 103–109. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-103-109 (in Russian).

УДК 616.12- 008.331.1:616.36

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-110-120

СИНТЕЗ АНГИОТЕНЗИНОГЕНА В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

О.Е. Железнякова ^{1,2}, Е.В. Слесарева ¹, Т.И. Кузнецова ¹,
Ю.С. Слесарева ¹, О.Ф. Денисова ¹

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

²ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

Артериальная гипертензия остается одним из самых распространенных заболеваний, оказывающим влияние на разные органы, в т.ч. на печень, которая является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вырабатывает ангиотензиноген. Большинство исследований уделяют внимание гепатоцитам – основным клеткам, вырабатывающим ангиотензиноген, тогда как работ, посвященных выработке ангиотензиногена стромой, крайне мало.

Цель. Определить интенсивность синтеза ангиотензиногена стромальными элементами печени в зависимости от длительности течения артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на аутопсийном материале 37 чел., которые были разделены на 4 группы. Первая группа включала участников со стажем артериальной гипертензии не более 5 лет, вторая группа – со стажем 10–15 лет, третья – со стажем более 15 лет. Четвертая группа (группа сравнения) объединяла исследуемых без артериальной гипертензии. Аутопаты печени были приготовлены по стандартной гистологической методике, окрашены гематоксилин-эозином. Экспрессия ангиотензиногена печенью определялась при помощи ИГХ-окрашивания парафиновых микропрепаратов.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия длительно – более 15 лет вызывает патологические изменения в паренхиме и строме печени. Площадь стромы увеличивается, наблюдаются фиброз и воспаление. Степень экспрессии ангиотензиногена в строме не изменяется в течение всего срока заболевания. Стромальные клетки экспрессируют больше ангиотензиногена, чем гепатоциты.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, строма печени, жировая дистрофия, ангиотензиноген, морфометрия.

Введение. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению регуляции артериального давления, артериальная гипертензия (АГ) остается актуальной проблемой современного здравоохранения. Повышенное артериальное давление наблюдается более чем у 80 % пожилого населения и оказывает непосредственное влияние на многие системы органов. Печень, как многофункциональный орган, при артериальной гипертензии претерпевает изменения гемодинамики, что не может не сказываться на ее функциях и строении. Клетки печени вырабатывают ангиотензиноген (AGT), т.е. являются частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Звенья цепи РААС и тонкие механизмы ее работы исследуются до сих пор. Значительное

внимание уделяется ангиотензину I, ангиотензину II, ангиотензинпревращающему ферменту, их антагонистам и ингибиторам [1]. Ангиотензиноген же изучается с точки зрения разнообразия аллелей генов, его кодирующих. Так, доказано, что уровень артериального давления зависит от степени экспрессии гена AGT и количества его аллелей [2–5]. На синтез ангиотензиногена влияет множество физиологических медиаторов, например циркулирующие стероидные гормоны (глюкокортикоиды и эстрогены), цитокин, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли [6–9].

Основное количество циркулирующего в крови ангиотензиногена вырабатывается печенью. Значительно меньшая часть синтезируется клетками почек, головного и спинного

мозга, сердца, желудка и жировой ткани [10, 11]. В экспериментах, направленных на изучение экспрессии ангиотензиногена, основное внимание уделяется гепатоцитам [9–11]. Однако вызывает интерес и вклад других структурных элементов печени, например ее стромы, в синтез ангиотензиногена в условиях длительно текущей артериальной гипертензии.

Цель исследования. Определить интенсивность синтеза ангиотензиногена стромальными элементами печени в зависимости от длительности течения артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на аутопсийном материале 37 умерших мужского пола, из которых 30 чел. страдали артериальной гипертензией, 7 чел. умерли от хирургической патологии, не имея хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, эндокринной патологии и онкологических заболеваний (группа сравнения). План исследования был одобрен локальным этическим комитетом и научно-координационным советом ИМЭиФК Ульяновского государственного университета (протокол заседания № 3/21 от 13.12.2021) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects).

Участники были разделены на 4 группы в зависимости от длительности течения заболевания и уровня артериального давления:

- 1-я группа: длительность течения АГ – не более 5 лет, уровень систолического артериального давления – 140–159 мм рт. ст., уровень диастолического артериального давления – 90–99 мм рт. ст. – 1-я степень АГ (10 умерших, средний возраст – $52,3 \pm 3,3$ года);

- 2-я группа: длительность течения АГ – 10–15 лет, уровень систолического артериального давления – 160–179 мм рт. ст., уровень диастолического артериального давления – 100–109 мм рт. ст. – 2-я степень АГ (10 умерших, средний возраст – $59,5 \pm 4,9$ года);

- 3-я группа: длительность течения АГ – более 15 лет, уровень систолического артериального давления – выше 180 мм рт. ст., уро-

вень диастолического артериального давления – выше 110 мм рт. ст. – 3-я степень АГ (10 умерших, средний возраст – $74,7 \pm 6,3$ года);

- 4-я группа (группа сравнения): отсутствие патологии сердечно-сосудистой системы (7 умерших, средний возраст $48,5 \pm 4,3$ года).

Непосредственным объектом исследования послужили фрагменты печени, которые фиксировались в 10 % забуференном нейтральном формалине. Проводку осуществляли по стандартной гистологической методике с заливкой в парафин, после чего изготавливали срезы толщиной 6 мкм. Для визуализации ангиотензиногеновых гранул в паренхиме печени использовалась иммуногистохимическая методика окрашивания с применением поликлональных первичных антител к ангиотензиногену Angiotensinogen-antibody (CloudClone, Китай). Разведение осуществлялось на основе рекомендаций производителя (1:100); использовался набор для детекции ultraView Universal DAB detection Kit (США). Окрашивание производилось с помощью автоматического иммуноштейнера BenchMark XT Ventana, Roshe (США).

На ИГХ-окрашенных препаратах оценивалась степень экспрессии ангиотензиногена в баллах: 1 – слабая экспрессия, 2 – средняя экспрессия, 3 – сильная экспрессия. В каждом образце оценивали не менее 10 полей зрения, в каждой группе суммарно не менее 100 участков.

Для морфометрии использовался бинокулярный микроскоп Levenhook, морфометрическая программа Levenhook Lite и микрофотокамера Levenhook M800. При помощи системы видеоморфометрии на микрофотографиях гистопрепаратов печени проводили измерения при увеличении $\times 10$. На стандартной единице площади (270×103 мкм²) среза измеряли общую площадь стромы, а также площадь стромы, экспрессирующей ангиотензиноген. В каждой группе проведено не менее 100 измерений.

Полученные данные обрабатывали статистически в программе Statistica 10.0. (США). Полученные морфометрические параметры были проверены на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро –

Уилкса). Для всех групп обнаружено логнормальное и экспоненциальное распределение. Далее для попарного сравнения значимости различий использовали U-критерий Манна – Уитни, а также дисперсионный анализ Краскелла – Уоллиса. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В печени больных артериальной гипертензией микроскопически выявлялись признаки жировой

дистрофии. Оптически прозрачные округлые полости в цитоплазме гепатоцитов различного диаметра имели разную степень выраженности – от очаговых изменений в группе больных, страдающих артериальной гипертензией около 5 лет, до крупных оптически прозрачных капель, местами сливающихся друг с другом, в группе больных, страдающих гипертензией более 15 лет. Кроме того, выявлялась очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация, преимущественно портальных трактов, без разрушения пограничной пластинки (рис. 1).

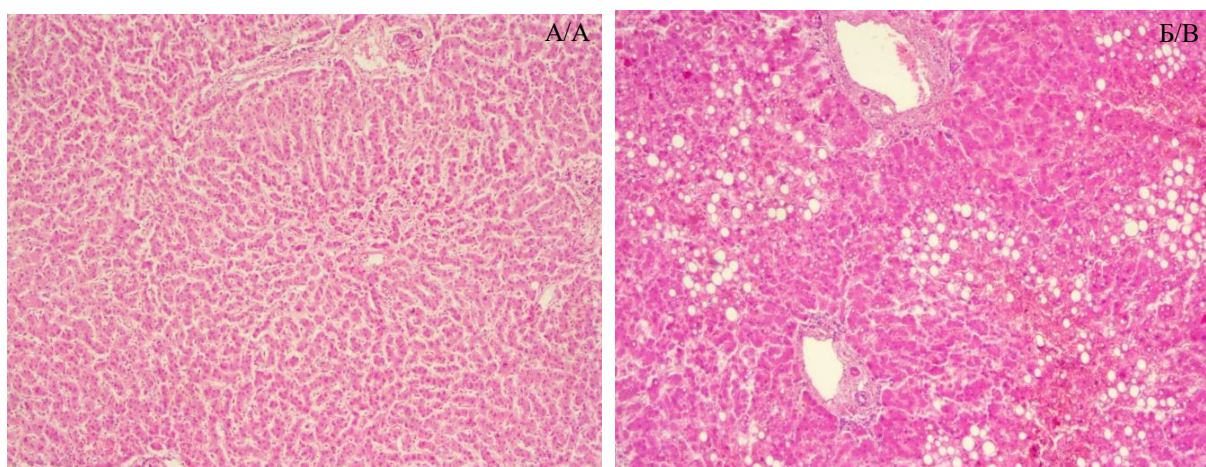


Рис. 1. Жировая дистрофия в паренхиме печени: а) группа сравнения (без АГ); б) группа 3 (стаж АГ более 15 лет). Определяются оптически прозрачные вакуоли различного диаметра, очаги диапедеза эритроцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации (б). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 15 \times 4$

Fig. 1. Fatty degeneration in the liver parenchyma in long-term arterial hypertension: a) comparison group, without hypertension; b) group 3, hypertension history more than 15 years. Optically transparent vacuoles of different diameters, foci of erythrocyte diapedesis and lymphohistiocytic infiltration are determined (b). Hematoxylin and eosin staining, magnification 15×4

Согласно полученным морфометрическим данным общая площадь стромы печени в первых двух исследуемых группах изменялась незначительно и возрастала только в 3-й группе. Так, в первые 5 и 10–15 лет развития АГ (группа 1 и группа 2) площадь общей стромы составляла $55871,49 \pm 2919,20 \text{ мкм}^2$ и $60063,00 \pm 2955,74 \text{ мкм}^2$ соответственно, в контрольной группе – $60218,47 \pm 3691,08 \text{ мкм}^2$. В группе больных со стажем АГ более 15 лет данный показатель возрастал до $84107,77 \pm 4575,37 \text{ мкм}^2$ ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

Изменения общей площади стромы печени, происходящие по мере увеличения стажа артериальной гипертензии, согласуются с морфологическими изменениями ее паренхимы.

В первые 5 и 10–15 лет протекания артериальной гипертензии (группы 1 и 2) в паренхиме не наблюдается значительных количественных сдвигов, размеры гепатоцитов не имеют значимых различий, разрастания стромы не отмечается. При стаже АГ около 10–15 лет (группа 2) начинают появляться очаги мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, а при стаже более 15 лет (группа 3) эти очаги заметно разрастаются, клетки в них демонстрируют уже крупнокапельную жировую дистрофию, тогда как остальные клетки подвергаются процессу гипотрофии. Площадь стромы при этом также увеличивается, наблюдается фибротическая активность и воспаление.

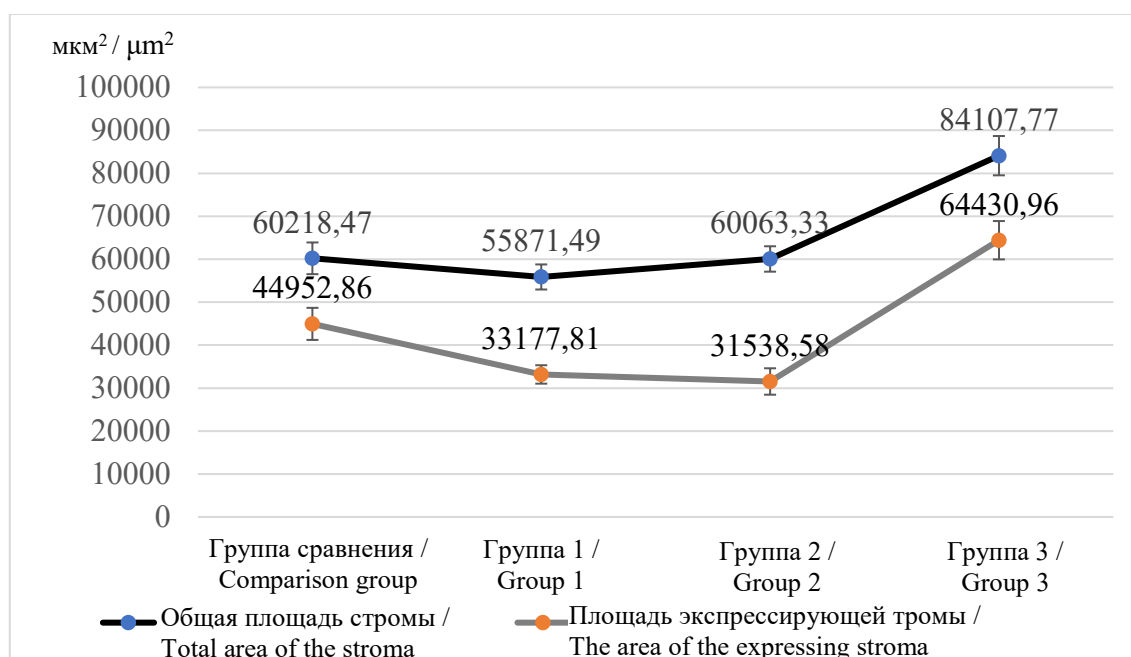


Рис. 2. Общая площадь стромы печени и площадь стромы, экспрессирующей ангиотензиноген, мкм² (* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p \leq 0,05$)

Fig. 2. Total area of the liver stroma and the area of the stroma expressing angiotensinogen, μm^2 (* – the differences are significant compared with the control group, $p \leq 0.05$)

При иммуногистохимическом окрашивании в целях выявления AGT в образцах исследуемых групп, в т.ч. в группе сравнения, гепато-

циты демонстрировали слабую реакцию, основная же экспрессия ангиотензиногена наблюдалась в стромальном компоненте печени (рис. 3).

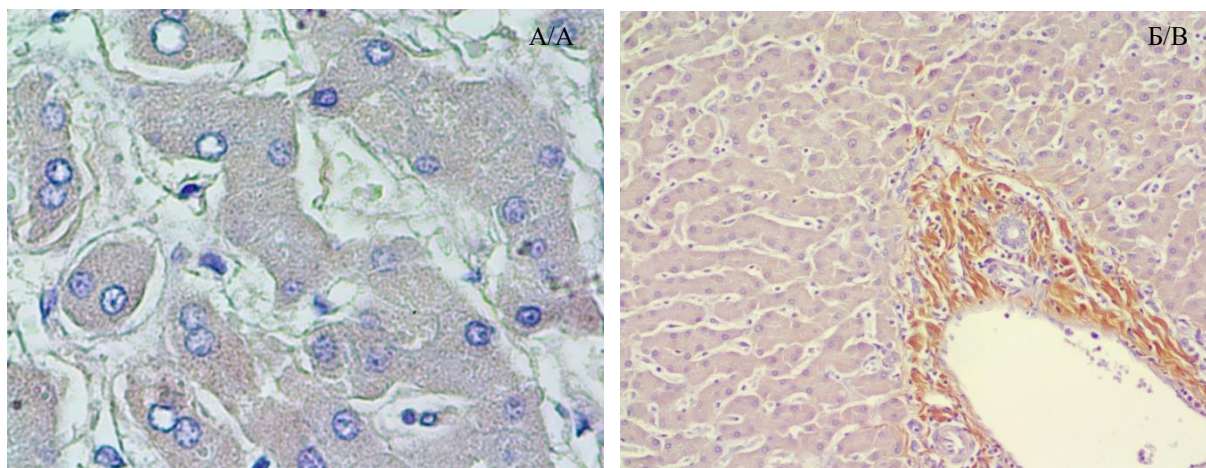


Рис. 3. ИГХ-окрашивание в целях выявления ангиотензиногена. Микрофотография печени пациентов группы сравнения: а) гепатоциты печени, экспрессирующие ангиотензиноген, $\times 15 \times 40$; б) ткань печени: гепатоциты демонстрируют слабый уровень экспрессии маркера, тогда как строма окрашена ярче, $\times 15 \times 10$

Fig. 3. IHC staining for angiotensinogen (AGT). Micrograph of the liver of patients in the comparison group: a) liver hepatocytes expressing angiotensinogen, magnification 15×40 ; b) liver tissue: hepatocytes demonstrate a weak level of marker expression, while the stroma is brighter, magnification 15×10 .

При сравнении ИГХ-окрашенных препаратов строма образцов разных исследуемых

групп демонстрировала небольшие различия. Наиболее ярко и четко была окрашена строма

группы сравнения, тогда как по мере прогрессирования АГ степень экспрессии уменьшалась (stroma образцов печени пациентов со

стажем АГ более 15 лет демонстрировала наименьшую яркость) (рис. 4).

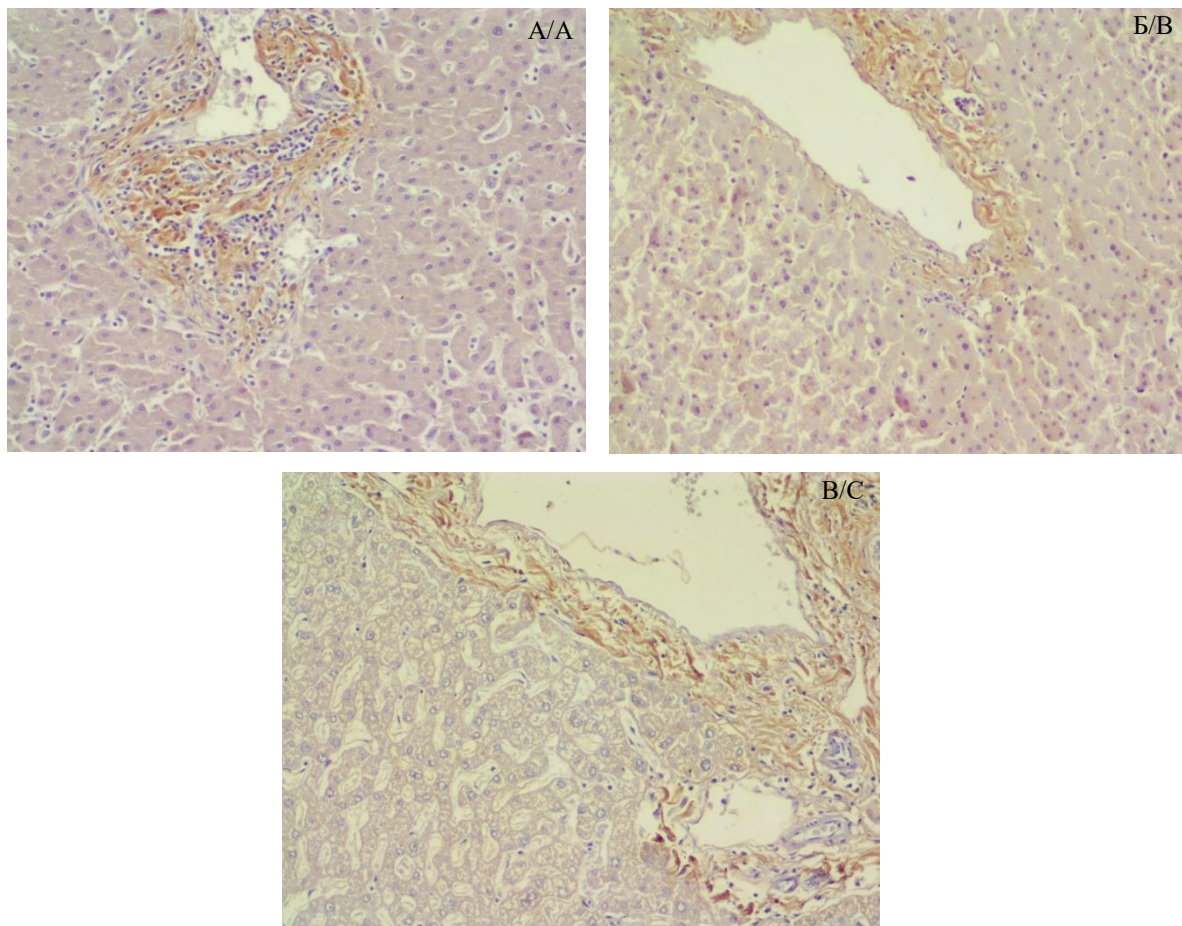


Рис. 4. Микрофотография печени пациентов исследуемых групп: а) группа сравнения (без АГ), б) группа 2 (длительность АГ 10–15 лет), в) группа 3 (длительность АГ более 15 лет). ИГХ-окрашивание в целях выявления ангиотензиногена, $\times 15 \times 10$

Fig. 4. Micrograph of the liver parenchyma in the study groups: a) comparison group, without hypertension, b) group 2, hypertension history 10-15 years, c) group 3, hypertension history more than 15 years. IHC staining for angiotensinogen (AGT), magnification 15x10.

Площадь стромы, экспрессирующей ангиотензиноген, демонстрировала сходную динамику. Наблюдались незначительное недовосточное снижение значений данного показателя в первых двух экспериментальных группах, продолжительность АГ в которых составляла до 15 лет, и резкий рост ($p \leq 0,05$) в 3-й группе с продолжительностью АГ более

15 лет. Так, площадь стромы, экспрессирующей ангиотензиноген, в группе сравнения составляла $44952,86 \pm 3736,93$ мкм², в группе 2 – $31538,58 \pm 3073,10$ мкм² ($p \leq 0,05$), а в группе 3 – $64430,96 \pm 4462,30$ мкм² (рис. 2). Степень экспрессии AGT клетками стромы не обнаруживала статистически значимых отличий ($p \geq 0,05$), демонстрируя лишь небольшие колебания (рис. 5).

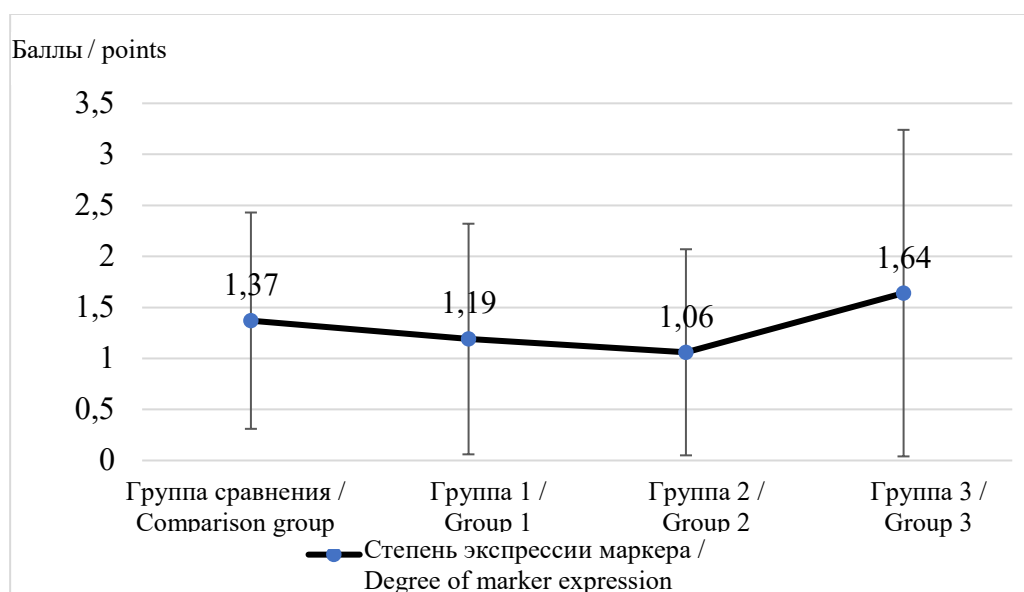


Рис. 5. Степень экспрессии AGT стромы печени в исследуемых группах

Fig. 5. The degree of AGT expression by liver stroma in the studied groups

Наблюдаемое увеличение размера экспрессирующей стромы в группе 3 соответствует росту площади стромы в целом. Несмотря на то что визуально строма в третьей группе демонстрировала более слабую экспрессию, статистически это не подтверждалось. Таким образом, можно заключить, что при длительно протекающей АГ (более 15 лет) строма печени разрастается, а степень экспрессии в ней AGT остается на стабильном уровне. В таком случае суммарно количество AGT, синтезированного печенью, возрастет на поздних этапах развития АГ.

Несмотря на полигенный характер наследования артериальной гипертензии и различные варианты ее дебюта по мере прогрессирования АГ в патогенез включаются компоненты РААС [12–14], где ангиотензиноген является одним из ключевых факторов. Исследования уровня AGT в плазме крови показало его положительную связь с ростом уровня артериального давления как у мужчин, так и у женщин в разных расовых группах [15]. Принято считать, что в нормальных условиях основной вклад в синтез этого прогормона вносят паренхиматозные элементы печени, в

частности гепатоциты [16]. В рамках патологических процессов активируются печеночные звездчатые клетки (клетки Ито, липоциты), которые, будучи мезенхимальными по происхождению, трансформируются в миофибробласты и начинают синтезировать не только коллаген и аморфное вещество соединительной ткани, но и AGT [17]. Таким образом эти клетки участвуют в образовании фиброзной ткани в печени [18–20]. В проведенном исследовании было показано, что на поздних этапах течения артериальной гипертензии строма печени активно экспрессирует ангиотензиноген, тогда как паренхима в значительной мере подвергается жировой трансформации.

Заключение. Таким образом, на поздних этапах развития артериальной гипертензии (более 15 лет) структура печени подвергается ремоделированию с увеличением доли стромального компонента. Однако несмотря на жировую дегенерацию паренхимы стромальные элементы печени увеличивают экспрессию ангиотензиногена, поставляя субстрат для ренина и образования активных форм ангиотензинов, потенцирующих гипертензию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Слесарева Е.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Железнякова О.Е., Слесарева Ю.С.

Статистическая обработка данных: Кузнецова Т.И.

Анализ и интерпретация данных: Железнякова О.Е., Денисова О.Ф.

Написание и редактирование текста: Железнякова О.Е., Слесарева Е.В., Кузнецова Т.И.

Литература

1. *Тауки Н.* Ангиотензинпревращающий фермент: некоторые аспекты. Университетская наука: Взгляд в будущее: сборник трудов 72-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. Российский симпозиум «Закономерности интеграции физиологических функций в норме и их дезинтеграции в патологии». В 3 т. Т. I. Курск: КГМУ; 2007: 152–153.
2. *Kim H.S., Kregge J.H., Kluckman K.D., eds.* Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 2735–2739.
3. *Gong H.T., Mu L.Y., Zhang T.* Association of mononucleotide polymorphisms of angiotensinogen gene at promoter region with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2019, 20 (1): 123–137.
4. *Mopidevi B., Kaw M.K., Sivankutty I., eds.* A polymorphism in intron I of the human angiotensinogen gene (hAGT) affects binding by HNF3 and hAGT expression and increases blood pressure in mice. *J Biol Chem.* 2019; 294 (31): 11829–11839.
5. *Пахомя Н.С., Шаханов А.В.* Ген ангиотензиногена в развитии артериальной гипертензии. Факультетская клиника: сборник научных трудов, посвященный юбилею Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Гармаша Владимира Яковлевича. Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2016: 152–154.
6. *Brasier A.R., Ron D., Tate J.E., Habener J.F.* Synergistic enhancers located in the acute-phase-sensitive enhancer modulate glucocorticoid induction of angiotensinogen gene transcription. *Mol Endocrinol.* 1990; 4: 1921–1933.
7. *Gordon M.S., Chin V.V., Shupnik M.A.* Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens.* 1992; 10: 361–366.
8. *Kageyama R., Okubo H., Nakanishi S.* Induction of rat liver angiotensinogen mRNA after acute inflammation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985; 129: 826–832.
9. *Brazier A.R., Lee J.* Mechanisms of inducible transcriptional control of the angiotensinogen gene. *Hypertension.* 2021; 27 (3): 238–247.
10. *Campbell D.J.* Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest.* 1987; 79 (1): 1–6.
11. *Campbell D.J., Habener J.F.* Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest.* 1986; 78 (1): 31–39.
12. *Кох Н.В., Слепыхина А.А., Лифшиц Г.И.* Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015; 2: 4–8.
13. *Сенникова А.В., Михайлова Е.И.* Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в коррекции портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени. Университетская наука: взгляд в будущее: сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. Т. 1. Курск: Курский государственный медицинский университет; 2020: 524–526.
14. *Агабабян И.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Исмаилов Ж.А.* Артериальная гипертензия и коморбидность. *JCRR.* 2020; 2: 34–41.
15. *Trainor P.J., Brambatti M., Carlisle S.M., eds.* Blood Levels of Angiotensinogen and Hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology.* 2023; 81 (13): 1248–1259.
16. *Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А.* Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов. Альманах клинической медицины. 2017; 5: 67–75.

17. Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., eds. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003; 125 (1): 117–125.
18. Hartl L., Rumpf B., Domenig O., eds. The systemic and hepatic alternative renin–angiotensin system is activated in liver cirrhosis, linked to endothelial dysfunction and inflammation. *Sci Rep*. 2023; 13: 953.
19. Mori K., Tanaka M., Hosaka I., eds. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with an increase in systolic blood pressure over time: linear mixed-effects model analyses. *Hypertens Res*. 2023; 46: 1110–1121.
20. Kosaki K., Park J., Matsui M., eds. Elevated urinary angiotensinogen excretion links central and renal hemodynamic alterations. *Sci Rep*. 2023; 13: 115–118.

Поступила в редакцию 27.03.2025; принята 09.05.2025.

Авторский коллектив

Железнякова Ольга Евгеньевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432063, Россия, г. Ульяновск, ул. 3 Интернационала, 7; ассистент кафедры общей и клинической морфологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6117-7057>.

Слесарева Елена Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и клинической морфологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

Кузнецова Татьяна Ивановна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

Слесарева Юлия Сергеевна – студентка медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1177-9202>.

Денисова Ольга Федоровна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической морфологии медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5214-6052>.

Образец цитирования

Железнякова О.Е., Слесарева Е.В., Кузнецова Т.И., Слесарева Ю.С., Денисова О.Ф. Синтез ангиотензиногена в тканях печени при длительном течении артериальной гипертензии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2025; 2: 110–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-110-120.

SYNTHESIS OF ANGIOTENSINOGEN IN LIVER TISSUES IN LONG-TERM ARTERIAL HYPERTENSION

O.E. Zheleznyakova ^{1,2}, E.V. Slesareva ¹, T.I. Kuznetsova ¹,
Yu.S. Slesareva ¹, O.F. Denisova ¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

Arterial hypertension is one of the most common diseases affecting various organs, including the liver. The liver is a part of the renin-angiotensin-aldosterone system and it also produces angiotensinogen. Most

studies focus on hepatocytes, the main cells that produce angiotensinogen, while there are very few studies devoted to the production of angiotensinogen by the stroma.

The aim of the study is to determine the intensity of angiotensinogen synthesis by the liver stroma depending on the duration of arterial hypertension.

Materials and methods. The study was conducted on autopsy material from 37 patients divided into 4 groups. Group 1 included patients with less than a 5-year history of arterial hypertension, group 2 consisted of patients with a 10–15-year history, and group 3 involved patients with over a 15-year history. The comparison group consisted of subjects without arterial hypertension. Liver autopsy specimens were prepared according to standard histological techniques and stained with hematoxylin and eosin. Expression of angiotensinogen was determined by IHC staining of paraffin-embedded tissue sections.

Results. The obtained data indicate that arterial hypertension lasting more than 15 years causes pathological changes in the liver parenchyma and stroma. The area of the stroma increases; fibrosis and inflammation are observed. The degree of angiotensinogen expression in the stroma does not change during the disease. Stromal cells express more angiotensinogen than hepatocytes do.

Key words: arterial hypertension, liver stroma, fatty degeneration, angiotensinogen, morphometry.

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

Author contributions

Research concept and design: Slesareva E.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Zheleznyakova O.E., Slesareva Yu.S.

Statistical data processing: Kuznetsova T.I.

Data analysis and interpretation: Zheleznyakova O.E., Denisova O.F.

Text writing and editing: Zheleznyakova O.E., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I.

References

1. Tauki N. Angiotenzinprevrashchayushchiy ferment: nekotoryye aspekty [Angiotensin-converting enzyme: Aspects]. *Universitetskaya nauka: Vzglyad v budushcheye: sbornik trudov 72-y nauchnoy konferentsii KGMU i sessii Tsentral'no-Chernozemnogo nauchnogo tsentra RAMN. Rossiyskiy simpozium «Zakonovernosti integratsii fiziologicheskikh funktsiy v norme i ikh dezintegratsii v patologii»* [University science: A look into the future: Proceedings of the 72nd scientific conference of KSMU and session of the Central Black Earth Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. Russian symposium "Patterns of integration of physiological functions in norm and their disintegration in pathology"]. V 3 t. T. I. Kursk: KGMU; 2007: 152–153 (in Russian).
2. Kim H.S., Krege J.H., Kluckman K.D., eds. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 2735–2739.
3. Gong H.T., Mu L.Y., Zhang T. Association of mononucleotide polymorphisms of angiotensinogen gene at promoter region with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019; 20 (1): 123–137.
4. Mopidevi B., Kaw M.K., Sivankutty I., eds. A polymorphism in intron I of the human angiotensinogen gene (hAGT) affects binding by HNF3 and hAGT expression and increases blood pressure in mice. *J Biol Chem*. 2019; 294 (31): 11829–11839.
5. Pakhomya N.S., Shakhnov A.B. Gen angiotenzinogena v razvitii arterial'noy gipertenzii [The angiotensinogen gene in the development of arterial hypertension]. *Fakul'tetskaya klinika: sbornik nauchnykh trudov, posvyashchenny yubileyu Zasluzhennogo deyatelya nauki Rossiyskoy Federatsii, professora Garmasha Vladimira Yakovlevicha* [Faculty Clinic: Proceedings of scientific papers dedicated to the anniversary of Honored Scientist of the Russian Federation, Professor Vladimir Yakovlevich Garmash]. Ryazan': Ryazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet im. akademika I.P. Pavlova, 2016: 152–154 (in Russian).
6. Brasier A.R., Ron D., Tate J.E., Habener J.F. Synergistic enhancers located in the acute-phase-sensitive enhancer modulate glucocorticoid induction of angiotensinogen gene transcription. *Mol Endocrinol*. 1990; 4: 1921–1933.
7. Gordon M.S., Chin V.V., Shupnik M.A. Regulation of angiotensinogen gene expression by estrogen. *J Hypertens*. 1992; 10: 361–366.

8. Kageyama R., Okubo H., Nakanishi S. Induction of rat liver angiotensinogen mRNA after acute inflammation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985; 129: 826–832.
9. Brazier A.R., Lee J. Mechanisms of inducible transcriptional control of the angiotensinogen gene. *Hypertension*. 2021; 27 (3): 238–247.
10. Campbell D.J. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest*. 1987; 79 (1): 1–6.
11. Campbell D.J., Habener J.F. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest*. 1986; 78 (1): 31–39.
12. Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial'naya gipertoniya: molekulyarno-geneticheskiye i farmakogeneticheskiye podkhody [Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacogenetic approaches]. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2015; 2: 4–8 (in Russian).
13. Sennikova A.V., Mikhaylova YE.I. Rol' renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy v korrektsii portal'noy gipertenzii u patsiyentov s tsirrozmom pecheni [Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the correction of portal hypertension in patients with liver cirrhosis]. *Universitetskaya nauka: vzglyad v budushcheye: sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 85-letiyu Kurskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [University science: A look into the future: Proceedings of the International Scientific Conference dedicated to the 85th anniversary of Kursk State Medical University]. T. 1. Kursk: Kurskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2020: 524–526 (in Russian).
14. Agababyan I.R., Ziyadullayev SH.KH., Ismailov ZH.A. Arterial'naya gipertoniya i komorbidnost' [Arterial hypertension and comorbidity]. *JCRR*. 2020; 2: 34–41 (in Russian)
15. Trainor P.J., Brambatti M., Carlisle S.M., eds. Blood Levels of Angiotensinogen and Hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2023; 81 (13): 1248–1259.
16. Taratina O.V., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N., Mukhin N.A. Prognozirovaniye skorosti razvitiya fibroza pecheni u bol'nykh khronicheskim gepatitom C na osnove kombinatsii geneticheskikh i sredovykh faktorov [Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2017; 5: 67–75 (in Russian).
17. Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., eds. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003; 125 (1): 117–125.
18. Hartl L., Rumpf B., Domenig O., eds. The systemic and hepatic alternative renin-angiotensin system is activated in liver cirrhosis, linked to endothelial dysfunction and inflammation. *Sci Rep*. 2023; 13: 953.
19. Mori K., Tanaka M., Hosaka I., eds. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with an increase in systolic blood pressure over time: linear mixed-effects model analyses. *Hypertens Res*. 2023; 46: 1110–1121.
20. Kosaki K., Park J., Matsui M., eds. Elevated urinary angiotensinogen excretion links central and renal hemodynamic alterations. *Sci Rep*. 2023; 13: 115–118.

Received March 27, 2025; accepted May 09, 2025.

Information about the authors

Zheleznyakova Ol'ga Evgen'yevna, Pathologist, Pathology Department, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432063, Russia, Ulyanovsk, 3 Internatsionala St., 7; Teaching Assistant, Chair of General and Clinical Morphology, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6117-7057>.

Slesareva Elena Vasil'yevna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of General and Clinical Morphology, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: gistology2@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3159-9146>.

Kuznetsova Tat'yana Ivanovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Morphology, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirova, Ulyanovsk State University.

432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0909-734X>.

Slesareva Yuliya Sergeyevna, Student, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1177-9202>.

Denisova Ol'ga Fedorovna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Morphology, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: tattkuznetsova@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5214-6052>.

For citation

Zheleznyakova O.E., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I., Slesareva Yu.S., Denisova O.F. Sintez angiotenzinogena v tkanyakh pecheni pri dlitel'nom techenii arterial'noy gipertenzii [Synthesis of angiotensinogen in liver tissues in long-term arterial hypertension]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2025; 2: 110–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-110-120 (in Russian).

УДК 611.341-018:549.2-092.9

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-121-132

СТЕРЕОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК ПАРЕНХИМЫ И СТРОМЫ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

П.А. Елясин, С.В. Залавина, И.М. Саматова, Е.В. Овсянко,
И.П. Жураковский, С.В. Айдагулова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия

Эпителиоциты тонкой кишки мелких грызунов могут служить удобной моделью для изучения хронического токсического воздействия. Особенно актуальными являются исследования на животным, не достигшим полового созревания, поскольку они могут помочь в оценке техногенной экологической нагрузки на детей подросткового возраста.

Цель – стереологический анализ клеток паренхимы и стромы тонкой кишки крыс препубертатного возраста при хроническом воздействии тяжелых металлов в субтоксичных дозах.

Материалы и методы. Крысята-самцы линии «Вистар» в возрасте 4 нед. в течение 21 сут получали per os субтоксичные дозы солей Cd (2-я группа), Pb (3-я группа) либо их сочетание (4-я группа). Парафиновые и ультратонкие срезы слизистой оболочки тонкой кишки исследовали с помощью стереологического метода и программы Image J 1.7. При статистической обработке результатов использовали U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Для проверки равенства медиан трех и более независимых выборок рассчитывали критерий Краскела – Уоллиса.

Результаты и обсуждение. Стереологическое исследование клеток паренхимы и стромы слизистой оболочки тонкой кишки при хроническом субтоксическом воздействии солей Cd и Pb продемонстрировало разнонаправленный характер изменений объемной плотности светлых и темных каемчатых энтероцитов, визуально заметное увеличение межклеточных пространств, а также рост объемной плотности бокаловидных клеток при сочетанном воздействии. Биосинтетический компартмент энтероцитов (ядрышки, ЭПС и митохондрии) в опытных группах крысят был статистически значимо редуцирован по сравнению с контрольной.

Выводы. Выявлена реактивность клеток иммунной системы с увеличением объемной плотности лимфоцитов, и ее снижением у плазмочитов в 3-й и 4-й опытных группах (при воздействии Pb), а также выраженный тренд на увеличение данного показателя у матрикс-продуцирующих клеток.

Ключевые слова: кадмий, свинец, слизистая оболочка тонкой кишки, энтероциты, электронная микроскопия, препубертатный возраст.

Введение. В крупных городах и промышленных зонах большинства стран остро стоит проблема загрязнения среды обитания вредными для здоровья человека соединениями, в т.ч. токсичными металлами – кадмием (Cd) и свинцом (Pb) [1–3].

Различные органы могут по-разному реагировать на один и тот же токсин, а также на одну и ту же концентрацию и одно и тоже время воздействия. Различные механизмы на ультраструктурном уровне активируют различные типы повреждения клеток с различной динамикой [4].

Для многих ксенобиотиков входными воротами служит слизистая оболочка кишечника, выстланная однослойным однорядным каемчатым эпителием энтодермального происхождения, который специализирован на мембранном пищеварении и всасывании [5]. Тонкая кишка хорошо исследована в норме и патологии [6]; среди энтероцитов ворсин выделено 4 типа клеток, в т.ч. светлые и темные каемчатые эпителиоциты, бокаловидные клетки и дендритные [7], являющиеся представителями моноцитарно-макрофагальной системы костномозгового происхождения.

В связи с высокой скоростью клеточной регенерации эпителиоциты тонкой кишки мелких грызунов могут служить удобной моделью для изучения хронического токсического воздействия. Особенно актуальными являются исследования на животных, не достигших полового созревания, поскольку они могут помочь в оценке техногенной экологической нагрузки на детей подросткового возраста.

Цель исследования. Стереологический анализ клеток паренхимы и стромы тонкой кишки крыс препубертатного возраста при хроническом воздействии тяжелых металлов в субтоксичных дозах.

Материалы и методы. Крысята-самцы линии «Вистар» препубертатного возраста (4 нед.) в стандартных условиях вивария в течение 21 сут *per os* получали: 2-я группа ($n=10$) – $3\text{CdSO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ из расчета 0,5 мг/кг, 3-я группа ($n=10$) – $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ из расчета 10 мг/кг, 4-я группа ($n=10$) – сочетание указанных растворов. Первая группа (контрольная, $n=10$) получала аналогичный корм и воду *ad libitum* [8].

Содержание животных, а также выведение их из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом осуществляли согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ЕЭС, Страсбург, 1986); руководствам по проведению медико-биологических исследований, содержанию и использованию лабораторных животных, в соответствии со стандартами, описанными в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, а также правилами, утвержденными приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 135 от 20.05.2021).

Образцы тонкой кишки (резецированные в 2 см от места перехода желудка в кишечник) фиксировали в течение суток в охлажденном

до 4 °С 4 % растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере Миллонига (рН 7,3). После гистологической проводки изготавливали парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Для электронно-микроскопической проводки другую часть каждого образца дофиксировали в 1 % растворе OsO_4 , обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне и заливали в смесь эпоксидных смол; блоки полимеризовали в термостате при 60 °С в течение 24 ч. Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свинца в парах щелочи натрия и исследовали с помощью электронного микроскопа JEM-1400 (Япония) при увеличении от 3 до 20 тыс. (оборудование предоставлено Центром коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН). Для стереологического изучения слизистой оболочки тонкой кишки учитывали рекомендации [9] и использовали методы, основанные на подсчете числа точек тестовой системы, попавших на профиль исследуемой структуры. Ультраструктурный стереологический анализ (по 50 электронограмм на каждую группу, начальное увеличение от 4 до 8 тыс.) осуществляли при конечном увеличении в 2250 раз с помощью программы Image J 1.7.

Статистический анализ выполняли при помощи программных пакетов Excel MS Office 2016 и SPSS 22.0. Полученные выборки проверяли на нормальность распределения с применением критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова [10]. В случае нормального (гауссовского) распределения признака данные представлены как среднее (M) и среднеквадратическое отклонение (SD); сравнения производили с использованием t -критерия Стьюдента для непарных выборок. В случае негауссового распределения параметров использовали U -критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Описательные данные для количественных признаков представлены в виде медианы (Me), межквартильного интервала ($Q1$; $Q3$), минимального (Min) и максимального (Max) показателей в выборке. Для проверки равенства медиан трех и более

независимых выборок рассчитывали критерий Краскела – Уоллиса. Критический уровень значимости различий составил 0,05.

Результаты и обсуждение. В ходе эксперимента крысы не погибали и при визуальном осмотре не имели признаков патологических изменений, за исключением комковатости и незначительной влажности шерстного покрова. По окончании эксперимента (через 4 нед.) крысы опытных групп по массе тела не отличались от своих сверстников контрольной группы.

При гистологическом исследовании парафиновых срезов тонкой кишки после хронического субтоксичного воздействия Cd и Pb обнаружено, что структура всех оболочек была сохранена и каких-либо патологических изменений отмечено не было, однако обращала на себя внимание гиперплазия иммунных клеток в 3-й и 4-й группах:

многочисленные мононуклеарные клетки инфильтрировали собственную пластинку слизистой оболочки и иногда формировали крупные лимфоидные узелки без герминативных центров непосредственно в подслизистой оболочке.

Электронно-микроскопическое исследование образцов контрольной группы продемонстрировало, что эпителий слизистой оболочки основания ворсинок кишки был представлен преимущественно каемчатыми энтероцитами с цитоплазматическим матриксом слабой и умеренной электронной плотности, расцениваемыми как светлые (рис. 1), с объемной плотностью 71 (66,0; 74,73) $\text{мм}^3/\text{см}^3$, которая, несмотря на очень большой разброс значений, практически не отличалась от показателей 4-й группы (Cd+Pb) и была статистически значимо меньше по сравнению с другими группами (рис. 2а).

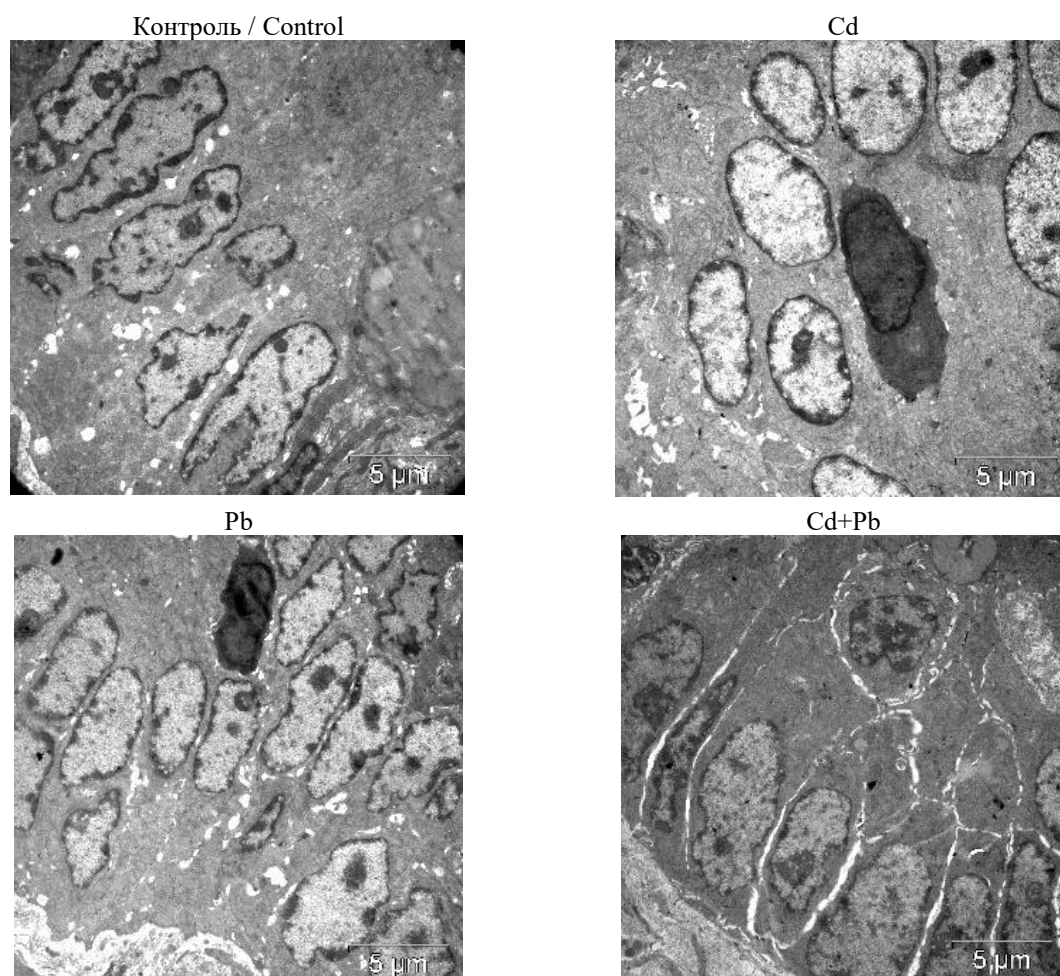


Рис. 1. Эпителий слизистой оболочки тонкой кишки крысят в контроле и после хронического воздействия субтоксичных доз Cd и Pb. Электронограммы, $\times 4000$

Fig. 1. Epithelium of the small intestinal mucosa of rats in the control and after chronic exposure to Cd and Pb subtoxic doses. Electron diffraction patterns. Magnification $\times 4000$

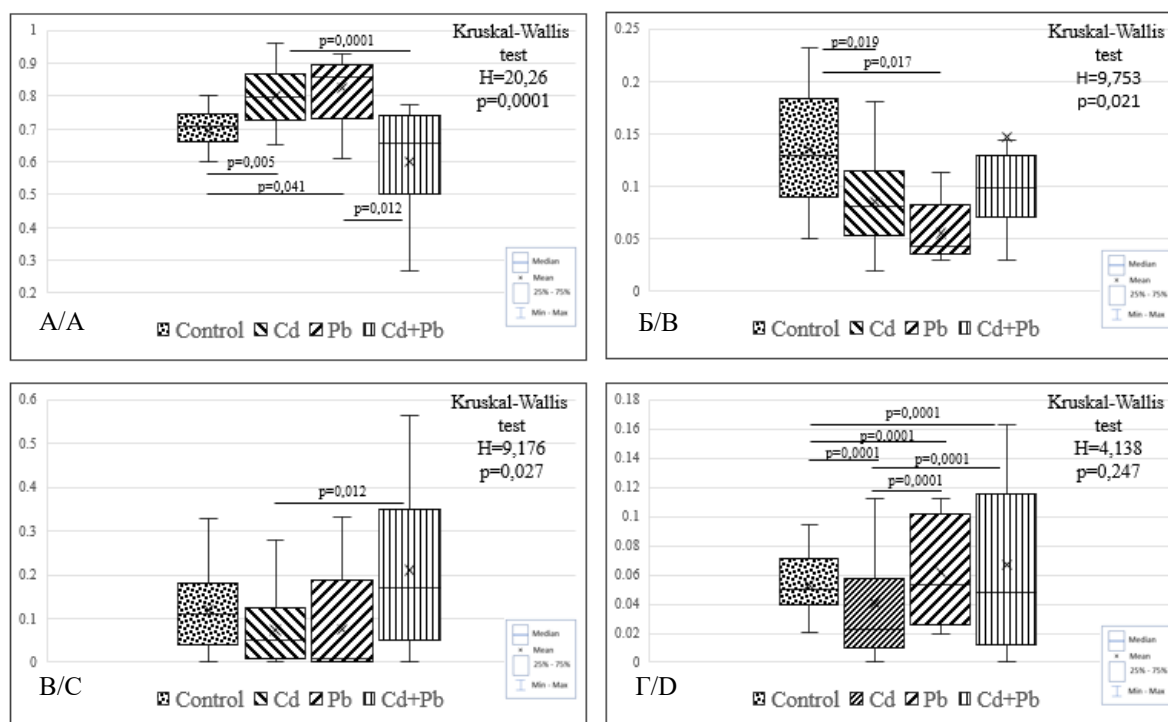


Рис. 2. Объемная плотность структур эпителиального пласта тонкой кишки крысят ($\text{мм}^3/\text{см}^3$) в контроле и при воздействии тяжелых металлов: а) светлые энтероциты; б) темные энтероциты; в) бокаловидные клетки; г) межклеточные пространства

Fig. 2. Volume density of the epithelial layer structures of the small intestine of rats (mm^3/cm^3) in the control and under heavy metal exposure: a) Light enterocytes; b) Dark enterocytes; c) Goblet cells; d) Intercellular spaces

Как и следовало ожидать, объемная плотность клеток с цитоплазматическим матриксом повышенной осмиофильности (т.е. темных каемчатых энтероцитов) характеризовалась противоположными изменениями (рис. 2б). Колебания осмиофильности цитоплазмы каемчатых энтероцитов объясняются как их структурно-функциональной гетерогенностью, свойственной и другим видам животных [11], так и развитием дегенеративных нарушений в связи с влиянием тяжелых металлов на белковые молекулы [2].

Объемная плотность бокаловидных клеток, оцениваемая по электронограммам (рис. 2в), имела не столь заметные колебания, однако оказалась статистически значимо повышенной в 4-й группе по сравнению со 2-й (Cd). Ранее было показано, что при моновоздействии Cd в эпителиальной выстилке изменяется соотношение популяций бокаловидных клеток и каемчатых энтероцитов [12].

В комплексном исследовании [13] были установлены статистически значимые изменения доли бокаловидных клеток в составе эпителия в зависимости от отдела кишки, нозологии (болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника и язвенный колит) и фазы течения болезни. Так, при болезни Крона в стадии обострения в подвздошной кишке бокаловидных клеток было на 25 % больше по сравнению с ремиссией; в поверхностном эпителии восходящей ободочной кишки их было больше на 43 % по сравнению с синдромом раздраженного кишечника; в сигмовидной кишке бокаловидных клеток крипт было на 23 % больше по сравнению с язвенным колитом в стадии обострения, что свидетельствует о нарушениях дифференцировки кишечного эпителия и защитной роли муцинпродуцирующих клеток.

Привлекали внимание расширения межклеточных пространств в эпителиальном слое,

наиболее заметные при смешанном токсическом воздействии (рис. 1), однако они не влияли на стереологические показатели (рис. 2г). Аналогичные изменения в поверхностном эпителии слизистой оболочки желудка и кишечника продемонстрированы ранее в биоптатах при болезни Крона на полутонких срезах [14]: расширение межклеточных пространств и разрушение плотных контактов сочетались с инфильтрацией лимфоцитами. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки способствует развитию воспалительных заболеваний кишечника [15].

После тканевого стереологического анализа проведено исследование ведущих ультраструктурных компонентов каемчатых эпителиоцитов. Объемная плотность их цитоплазмы характеризовалась почти неуклонным снижением от контрольной группы к четвертой, однако ожидаемого увеличения объемной плотности ядер не выявлено, т.е. корреляция отсутствовала, но обращала на себя внимание наименьшая медиана для цитоплазмы в четвертой группе, а для ядер – в третьей. Обе подвергались воздействию свинца (рис. 3а, б).

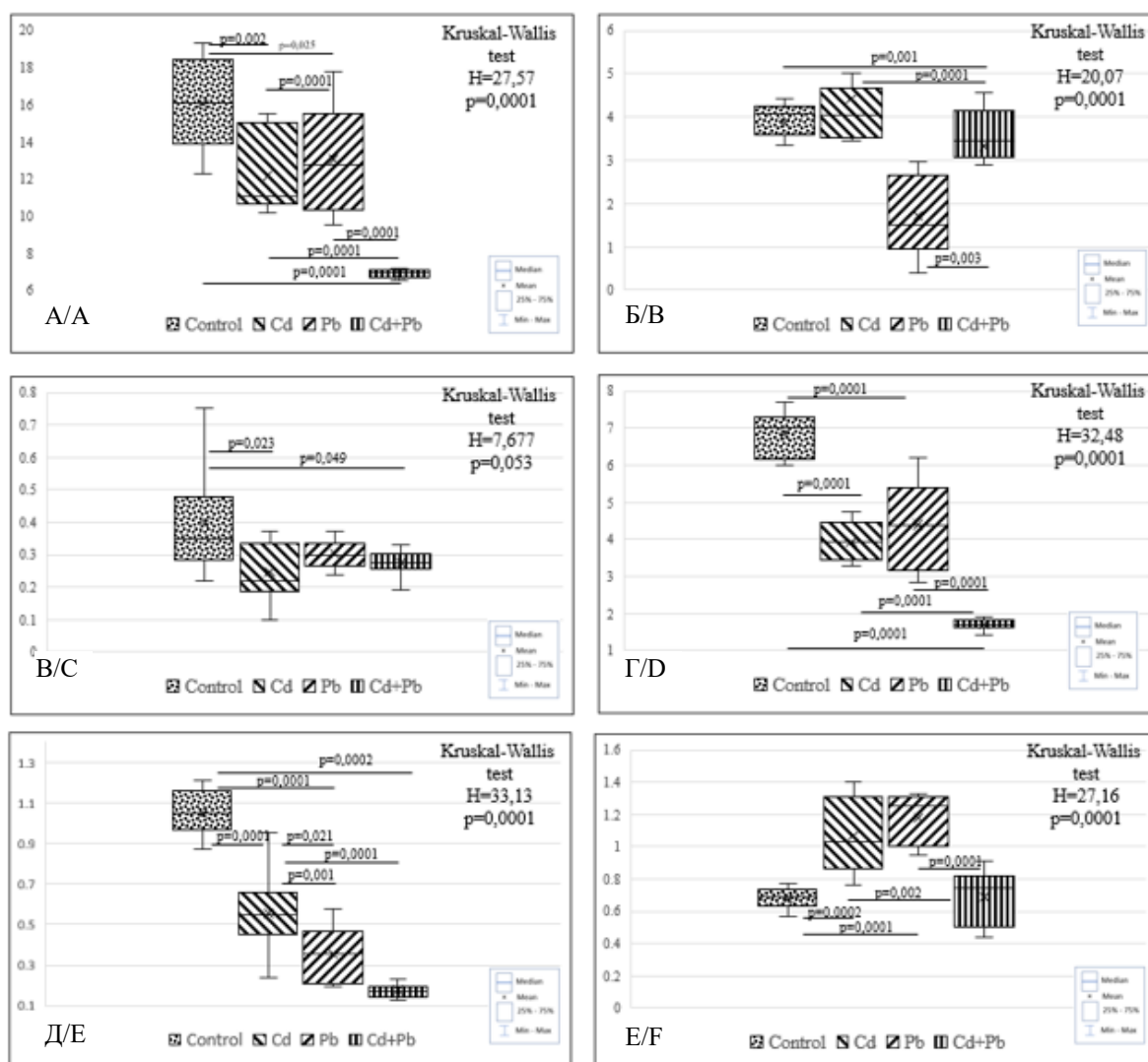


Рис. 3. Объемная плотность клеточных компонентов энтероцитов тонкой кишки крысят ($\text{мм}^3/\text{см}^3$) в контроле и при воздействии тяжелых металлов: а) цитоплазма; б) ядро; в) ядрышки; г) митохондрии; д) ЭПС; е) вакуоли

Fig. 3. Volume density of enterocyte cellular components of the small intestine of rats (mm^3/cm^3) in the control and under heavy metal exposure: а) Cytoplasm; б) Nucleus; в) Nucleoli; г) Mitochondria; е) Endoplasmic reticulum; ф) Macules

Значения показателей ультраструктур, имеющих отношение к биосинтезу в каемчатых энтероцитах, в опытных группах уменьшались по сравнению с контрольной; при этом колебания объемной плотности ядрышек в ядрах клеток были редуцированы (рис. 3в). Наиболее значительно были снижены показатели митохондрий и профилей цитоплазматической сети (ЭПС) (рис. 3г, д); при этом формирование вакуолей в цитоплазме было статистически значимо повышенным при токсических моновоздействиях во 2-й и 3-й группах (рис. 3е), что отражает функциональную пластичность плазмолемм энтероцитов [16]. Биосинтетические органеллы чувствительны ко всем токсическим воздействиям. Так, Cd вызывает стресс цитоплазматической сети [17]. Даже изменение диеты оказывает влияние на метаболизм митохондрий в различных клет-

ках млекопитающих, что приводит к изменениям в регуляции биогенеза, митофагии, а также усиленному слиянию или делению этих органелл [18]. Наиболее выраженная реактивность митохондрий характеризует сочетанные патологические процессы, например, при воздействии опиатов и вирусов гепатита [19].

Исследование с помощью электронограмм объемной плотности резидентных стромальных клеток (фиibroбластов) и иммунцитов инфильтрата (макрофагов, лимфоцитов и плазмоцитов), а также эозинофилов в подэпителиальном компартменте собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки показало разнонаправленный характер изменений, но показатели всех клеток рыхлой волокнистой соединительной ткани реагировали на субтоксические хронические воздействия тяжелых металлов (рис. 4).

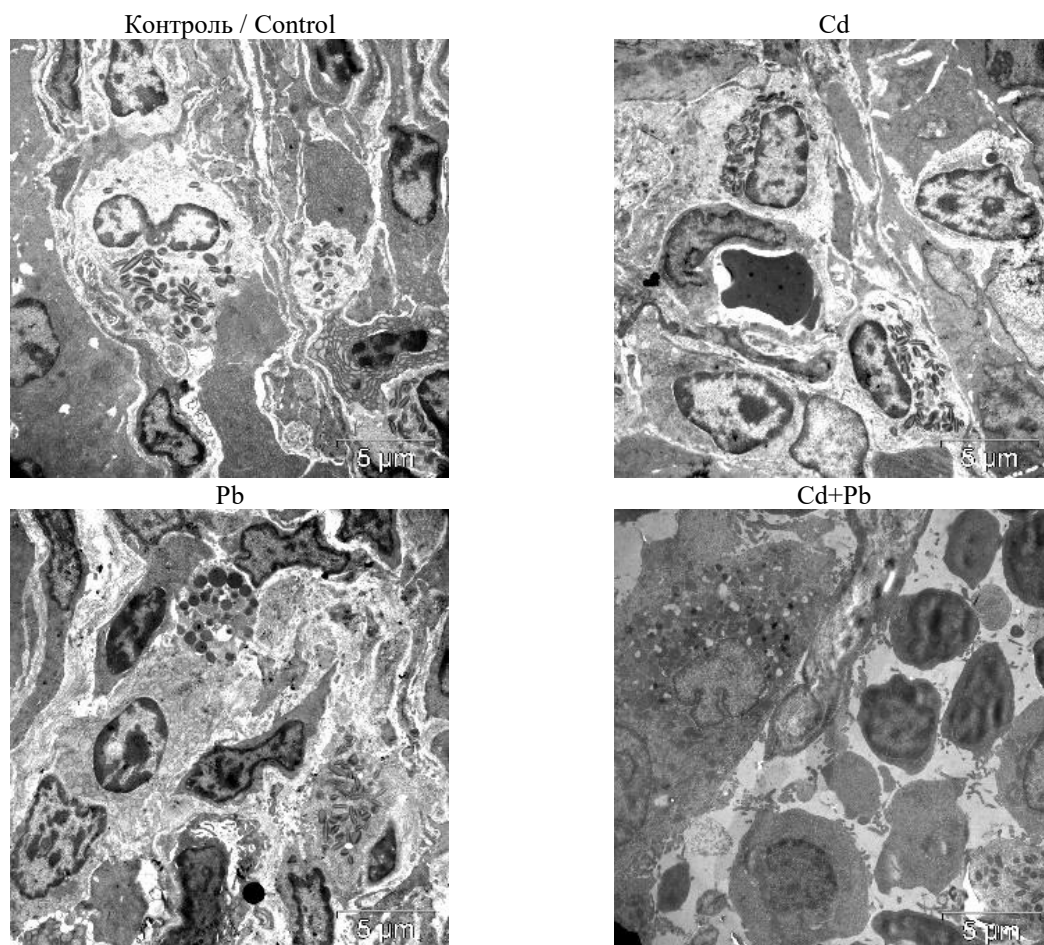


Рис. 4. Клеточный инфильтрат в подэпителиальной строме тонкой кишки крысят в контроле и после хронического воздействия субтоксичных доз тяжелых металлов. Электронограммы, $\times 4000$

Fig. 4. Cellular infiltrate in the subepithelial stroma of the small intestine of rats in the control and after chronic exposure to subtoxic doses of heavy metals. Electron diffraction patterns. Magnification $\times 4000$

Объемная плотность фибробластов в опытных группах статистически значимо нарастала относительно контрольной (рис. 5а), отражая профибротический характер реагирования на тяжелые металлы, что было продемонстрировано при исследовании почек у де-

тей [20]. Макрофаги (рис. 5б) на электронограммах то реже встречались – во второй и третьей группах, то с большими колебаниями показателей почти возвращались к свойственному контрольной группе уровню – в четвертой группе.

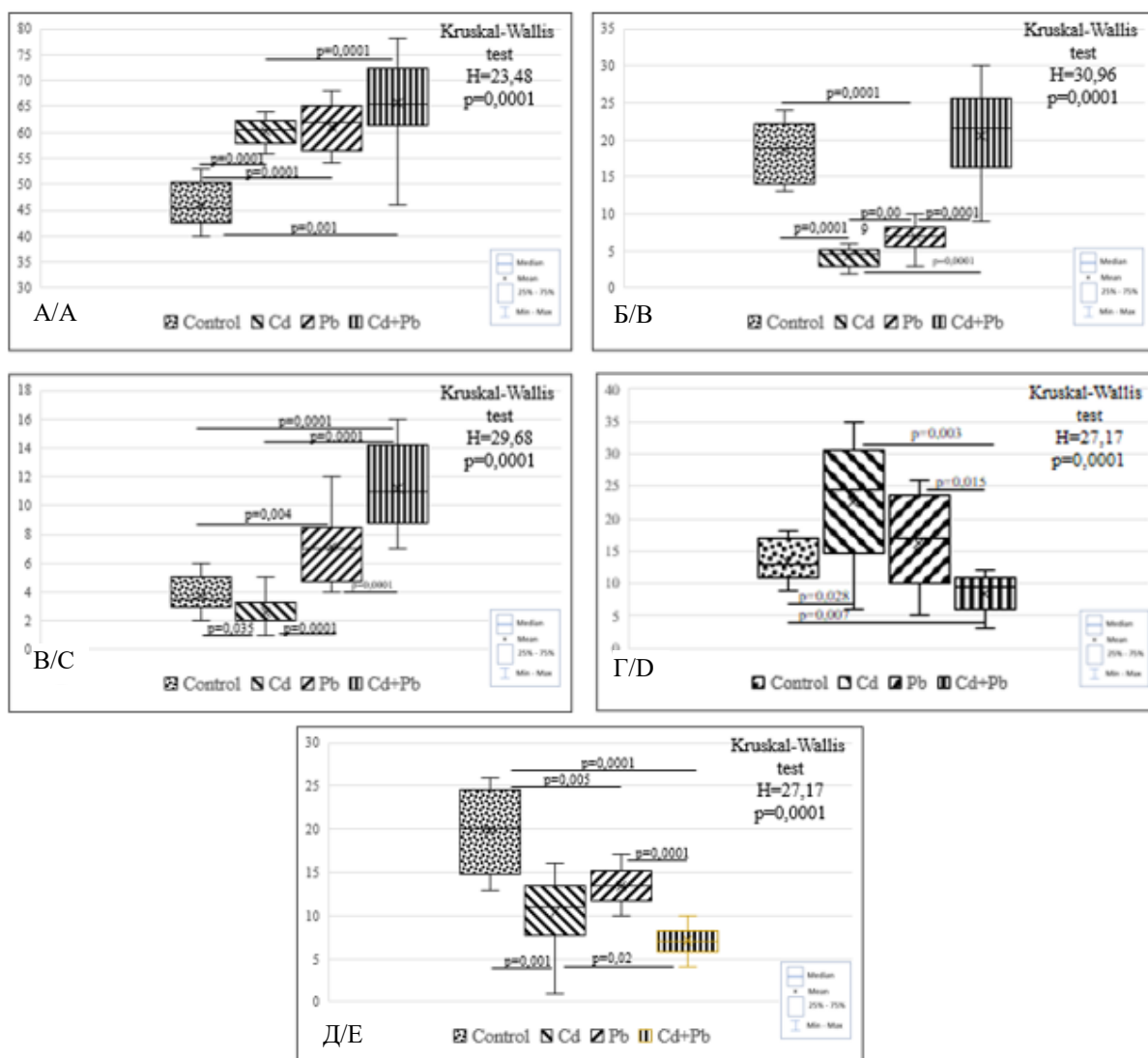


Рис. 5. Объемная плотность клеток стромы тонкой кишки крысят ($\text{мм}^3/\text{см}^3$) при воздействии тяжелых металлов: а) фибробласты, б) макрофаги, в) лимфоциты, г) плазмocyты, д) эозинофилы

Fig. 5. Volume density of small intestinal stromal cells in rats (mm^3/cm^3) under heavy metal exposure: а) Fibroblasts, б) Macrophages, в) Lymphocytes, г) Plasmacytes, е) Eosinophils

Изменения объемной плотности лимфоцитов (рис. 5в) и плазмocyтов (рис. 5г) имели совершенно противоположную направленность, отражая преобладание клеточного иммунитета над гуморальным, что характерно для воспалительных заболеваний кишечника [21]. Объемная

плотность эозинофилов, достаточно многочисленных в строме крысят, в опытных группах, по сравнению контрольной, была снижена (рис. 5д).

Заклучение. Стереологическое исследование клеток паренхимы и стромы слизистой оболочки тонкой кишки крыс линии «Вистар»

препубертатного возраста при хроническом субтоксическом воздействии солей Cd и Pb продемонстрировало разнонаправленный характер изменений объемной плотности светлых и темных каемчатых энтероцитов, визуально заметное увеличение межклеточных пространств, а также рост объемной плотности бокаловидных клеток при сочетанном воздействии. Биосинтетический компартмент энтеро-

цитов (ядрышки, ЭПС и митохондрии) был статистически значимо редуцирован в опытных группах по сравнению с контрольной. Выявлены реактивность клеток иммунной системы с увеличением объемной плотности лимфоцитов и снижением ее у плазмочитов в 3-й и 4-й опытных группах, а также выраженный тренд на увеличение данного показателя у матрикс-продуцирующих клеток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Залавина С.В., Айдагулова С.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Елясин П.А.,

Саматова И.М., Овсянко Е.В., Жураковский И.П.

Статистическая обработка данных: Елясин П.А.

Анализ и интерпретация данных: Елясин П.А., Айдагулова С.В.

Написание и редактирование текста: Елясин П.А., Залавина С.В., Айдагулова С.В.

Литература

1. Fujiwara Y., Lee J.Y., Banno H., Imai S., Tokumoto M., Hasegawa T. Cadmium induces iron deficiency anemia through the suppression of iron transport in the duodenum. *Toxicol Lett.* 2020; 332: 130–139. DOI: 10.1016/j.toxlet.2020.07.005.
2. Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., Carocci A., Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (11): 3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782.
3. Liu W., Feng H., Zheng S., Xu S., Massey I.Y., Zhang C., Wang X., Yang F. Pb toxicity on gut physiology and microbiota. *Front Physiol.* 2021; 12: 574913. DOI: 10.3389/fphys.2021.574913.
4. Rost-Roszkowska M., Poprawa I., Chajec L., Chachulska-Żymelka A., Leśniewska M., Student S. Effects of short- and long-term exposure to cadmium on salivary glands and fat body of soil centipede *Lithobius forficatus* (Myriapoda, Chilopoda): Histology and ultrastructure. *Micron.* 2020; 137 (10): 102915. DOI: 10.1016/j.micron.2020.102915.
5. Volk N., Lacy B. Anatomy and physiology of the small bowel. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2017; 27 (1): 1–13. DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.001.
6. Zhang R., Perekatt A., Chen L. Metabolic regulation of intestinal homeostasis: Molecular and cellular mechanisms and diseases. *MedComm.* 2024; 5 (11): e776. DOI: 10.1002/mco2.776.
7. Sesorova I.S., Dimov I.D., Kashin A.D., Sesorov V.V., Karelina N.R., Zdorikova M.A., Beznoussenko G.V., Mironov A.A. Cellular and sub-cellular mechanisms of lipid transport from gut to lymph. *Tissue Cell.* 2021; 72: 101529. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101529.
8. Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н., Овсянко Е.В., Айдагулова С.В. Иммуногистохимическое исследование эффектов тяжелых металлов на слизистую оболочку тонкой кишки крыс препубертатного возраста. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2021; 10 (4): 45–52. DOI: 10.31088/CEM2021.10.4.45-52.
9. Миронов А.А., Безнуссенко Г.В., Сесорова И.С., Банин В.В. Как измерять структуры или новая стереология: III. Электронно-микроскопическая стереология. *Морфология.* 2006; 129 (3): 72–75. DOI: 10.17816/morph.399006.
10. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения. *Экология человека.* 2020; 10: 55–64. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-55-64.
11. Anwar S.M., Abd-Elhafeez H.H., Abdel-Maksoud F.M., Abdalla K.E.H. Morph-anatomic and histochemical study of ileum of goose (*Allopochen aegyptiaca*) with special references to immune cells, mucous and

- serous goblet cells, telocytes, and dark and light smooth muscle fibers. *Microsc Res Tech.* 2021; 84 (6): 1328–1347. DOI: 10.1002/jemt.23692.
12. Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н., Надеев А.П., Айдагулова С.В. Морфология тонкой кишки крыс-adolescents при хронической интоксикации сульфатом кадмия. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2018; 3: 160–165. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.31.17226.
13. Бернарделли Л.И., Индейкин Ф.А., Матюшева Л.Г., Емелин А.М., Скалинская М.И., Некрасова А.С., Деев Р.В. Клеточно-дифференный состав эпителия в различные фазы течения воспалительных заболеваний кишечника. *Морфология.* 2024; 162 (2): 127–139. DOI: 10.17816/morph.633461.
14. Непомнящих Д.Л., Бурковская В.А., Айдагулова С.В., Бакарев М.А., Постникова О.А., Канустина В.И., Нохрина Ж.В., Виноградова Е.В. Структурные модификации эпителия гастроэнтеральной системы при иммунозависимом гранулематозе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2010; 150 (10): 467–471. DOI: 10.1007/s10517-011-1176-4.
15. Okumura R., Takeda K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. *Inflamm. Regen.* 2018; 38: 5. DOI: 10.1186/s41232-018-0063-z. eCollection 2018.
16. Nikonova M.A., Sesorova I.S., Dimov I.D., Karelina N.R., Mironov A.A. Effect of the first feeding on enterocytes of newborn rats. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (22): 14179. DOI: 10.3390/ijms232214179.
17. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z., Khazdair M.R., Sadeghi M. Toxic mechanisms of five heavy metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 643972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972.
18. Kyriazis I.D., Vassi E., Alvanou M., Angelakis C., Skaperda Z., Tekos F., Garikipati V.N.S., Spandidos D.A., Kouretas D. The impact of diet upon mitochondrial physiology (Review). *Int J Mol Med.* 2022; 50 (5): 135. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5191.
19. Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П., Сахарова Е.Г., Айдагулова С.В., Мезенцева Г.А., Непомнящих Л.М. Гистопатология и ультраструктура печени при действии наркотических веществ в сочетании с вирусами гепатита С и В. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1999; 128 (9): 351–355.
20. Weidemann D.K., Weaver V.M., Fadrowski J.J. Toxic environmental exposures and kidney health in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31 (11): 2043–2054. DOI: 10.1007/s00467-015-3222-3.
21. Kwon S.J., Khan M.S., Kim S.G. Intestinal inflammation and regeneration-interdigitating processes controlled by dietary lipids in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (2): 1311. DOI: 10.3390/ijms25021311.

Поступила в редакцию 25.04.2025; принята 12.05.2025.

Авторский коллектив

Елясин Павел Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии человека имени академика Ю.И. Бородина, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: elyasinp@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-367X>.

Залавина Светлана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии имени профессора М.Я. Субботина, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: zalavinasv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3405-5993>.

Саматова Инна Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии имени профессора М.Я. Субботина, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: inna.samatova.66@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-1010-8775>.

Овсянко Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека имени академика Ю.И. Бородина, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: elenaovsyanko70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9282-7616>.

Жураковский Игорь Павлович – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: mu-rash2003@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0496-9401>.

Айдагулова Светлана Владимировна – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; e-mail: s.aydagulova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7124-1969>.

Образец цитирования

Елясин П.А., Залавина С.В., Саматова И.М., Овсянко Е.В., Жураковский И.П., Айдагулова С.В. Стереологическое исследование клеток паренхимы и стромы тонкой кишки крыс препубертатного возраста при воздействии тяжелых металлов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 121–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-121-132.

STEREOLOGICAL STUDY OF PARENCHYMA AND STROMA CELLS OF THE SMALL INTESTINE OF PREPUBERTAL RATS UNDER HEAVY METAL EXPOSURE

P.A. Elyasin, S.V. Zalavina, I.M. Samatova, E.V. Ovsyanko,
I.P. Zhurakovskiy, S.V. Aydagulova

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Novosibirsk, Russia

Small intestinal epithelial cells of small rodents can be a good model for studying chronic toxic effects. Studies on prepubertal animals are particularly relevant, as they can help in assessing the technogenic environmental impact on adolescents.

The aim of the study is to conduct a stereological analysis of parenchyma and stroma cells of the small intestine of prepubertal rats under chronic heavy metal exposure in subtoxic doses.

Materials and Methods. For 21 days 4-week-old male Wistar rats were given subtoxic doses of Cd (Group 2), Pb (Group 3), or their combination (Group 4) per os. Paraffin and ultrathin sections of the small intestinal mucosa were examined using the stereological method and Image J 1.7 software. The Mann-Whitney U test with Bonferroni correction was used for statistical processing of the results. The Kruskal-Wallis test was used to test the median equality of three or more independent samples.

Results and Discussion. Stereological study of parenchyma and stroma cells of the small intestinal mucosa under chronic subtoxic influence of Cd and Pb salts demonstrated multidirectional changes in the volume density of light and dark enterocytes, visually noticeable increase in intercellular space, and the increase in volume density of goblet cells under combined influence. Biosynthetic compartment of enterocytes (nucleoli, endoplasmic reticulum and mitochondria) in experimental groups of rats was statistically significantly reduced compared to the control.

Conclusion. The study revealed the reactivity of immune system cells with an increase in the volume density of lymphocytes and its decrease in plasma cells in experimental groups 3 and 4 (under Pb exposure), and a pronounced trend towards the parameter increment in matrix-producing cells.

Key words: cadmium, lead, small intestinal mucosa, enterocytes, electron microscopy, prepubertal age.

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

Author contributions

Research concept and design: Zalavina S.V., Aydagulova S.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Elyasin P.A.,

Samatova I.M., Ovsyanko E.V., Zhurakovskiy I.P.

Statistical data processing: Elyasin P.A.

Data analysis and interpretation: Elyasin P.A., Aydagulova S.V.

Text writing and editing: Elyasin P.A., Zalavina S.V., Aydagulova S.V.

References

1. Fujiwara Y., Lee J.Y., Banno H., Imai S., Tokumoto M., Hasegawa T. Cadmium induces iron deficiency anemia through the suppression of iron transport in the duodenum. *Toxicol Lett.* 2020; 332: 130–139. DOI: 10.1016/j.toxlet.2020.07.005.
2. Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., Carocci A., Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (11): 3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782.
3. Liu W., Feng H., Zheng S., Xu S., Massey I.Y., Zhang C., Wang X., Yang F. Pb toxicity on gut physiology and microbiota. *Front Physiol.* 2021; 12: 574913. DOI: 10.3389/fphys.2021.574913.
4. Rost-Roszkowska M., Poprawa I., Chajec Ł., Chachulska-Żymełka A., Leśniewska M., Student S. Effects of short- and long-term exposure to cadmium on salivary glands and fat body of soil centipede *Lithobius forficatus* (Myriapoda, Chilopoda): Histology and ultrastructure. *Micron.* 2020; 137 (10): 102915. DOI: 10.1016/j.micron.2020.102915.
5. Volk N., Lacy B. Anatomy and physiology of the small bowel. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2017; 27 (1): 1–13. DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.001.
6. Zhang R., Perekatt A., Chen L. Metabolic regulation of intestinal homeostasis: Molecular and cellular mechanisms and diseases. *MedComm.* 2024; 5 (11): e776. DOI: 10.1002/mco2.776.
7. Sesorova I.S., Dimov I.D., Kashin A.D., Sesorov V.V., Karelina N.R., Zdorikova M.A., Beznoussenko G.V., Mironov A.A. Cellular and sub-cellular mechanisms of lipid transport from gut to lymph. *Tissue Cell.* 2021; 72: 101529. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101529.
8. Elyasin P.A., Zalavina S.V., Mashak A.N., Ovsyanko E.V., Aydagulova S.V. Immunogistokhimicheskoe issledovanie effektivov tyazhelykh metallov na slizistuyu obolochku tonkoy kishki krys prepubatnogo vozrasta [Immunohistochemical study of the effects of heavy metals on the intestinal mucosa in prepubertal rats]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2021; 10 (4): 45–52. DOI: 10.31088/SEM2021.10.4.45-52 (in Russian).
9. Mironov A.A., Beznousenko G.V., Sesorova I.S., Banin V.V. Kak izmeryat' struktury ili novaya stereologiya: III. Elektronno-mikroskopicheskaya stereologiya [How to measure structures or new stereology: III. Stereology in electron microscopy]. *Morfologiya.* 2006; 129 (3): 72–75. DOI: 10.17816/morph.399006 (in Russian).
10. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Grzhibovskiy A.M. Mnozhestvennye sravneniya v biomeditsinskikh issledovaniyakh: problema i sposoby resheniya [Multiple comparisons in biomedical research: The problem and its solutions]. *Ekologiya cheloveka.* 2020; 10: 55–64. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-55-64 (in Russian).
11. Anwar S.M., Abd-Elhafeez H.H., Abdel-Maksoud F.M., Abdalla K.E.H. Morph-anatomic and histochemical study of ileum of goose (*Alopochen aegyptiaca*) with special references to immune cells, mucous and serous goblet cells, telocytes, and dark and light smooth muscle fibers. *Microsc Res Tech.* 2021; 84 (6): 1328–1347. DOI: 10.1002/jemt.23692.
12. Elyasin P.A., Zalavina S.V., Mashak A.N., Nadeev A.P., Aydagulova S.V. Morfologiya tonkoy kishki krys-adolescents pri khronicheskoy intoksikatsii sul'fatom kadmiya [Small intestine morphology of rats-adolescents with chronic cadmium sulfate intoxication]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2018; 3: 160–165. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.31.17226 (in Russian).
13. Bernardelli L.I., Indeykin F.A., Matyusheva L.G., Emelin A.M., Skalinskaya M.I., Nekrasova A.S., Deev R.V. Kletочно-differenchnyy sostav epiteliya v razlichnykh fazakh tekheniya vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika [The cellular-differential composition of the intestinal epithelium in various phases of inflammatory bowel diseases]. *Morfologiya.* 2024; 162 (2): 127–139. DOI: 10.17816/morph.633461 (in Russian).
14. Nepomnyashchikh D.L., Burkovskaya V.A., Aydagulova S.V., Bakarev M.A., Postnikova O.A., Kapustina V.I., Nokhrina Zh.V., Vinogradova E.V. Strukturnye modifikatsii epiteliya gastroenteral'noy sistemy pri immuno-zavisimom granulmatoze [Structural modification of the gastrointestinal epithelium during immune-dependent granulomatosis]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2010; 150 (10): 467–471. DOI: 10.1007/s10517-011-1176-4 (in Russian).

15. Okumura R., Takeda K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers. *Inflamm. Regen.* 2018; 38: 5. DOI: 10.1186/s41232-018-0063-z. eCollection 2018.
16. Nikonova M.A., Sesorova I.S., Dimov I.D., Karelina N.R., Mironov A.A. Effect of the first feeding on enterocytes of newborn rats. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (22): 14179. DOI: 10.3390/ijms232214179.
17. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z., Khazdair M.R., Sadeghi M. Toxic mechanisms of five heavy metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 643972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972.
18. Kyriazis I.D., Vassi E., Alvanou M., Angelakis C., Skaperda Z., Tekos F., Garikipati V.N.S., Spandidos D.A., Kouretas D. The impact of diet upon mitochondrial physiology (Review). *Int J Mol Med.* 2022; 50 (5): 135. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5191.
19. Nepomnyashchikh G.I., Tolokonskaya N.P., Sakharova E.G., Aydagulova S.V., Mezentseva G.A., Nepomnyashchikh L.M. Gistopatologiya i ul'trastruktura pecheni pri deystvii narkoticheskikh veshchestv v sochetanii s virusami gepatita C i B [Liver histopathology and ultrastructure under drug in combination with hepatitis C and B]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1999; 128 (9): 351–355 (in Russian).
20. Weidemann D.K., Weaver V.M., Fadrowski J.J. Toxic environmental exposures and kidney health in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31 (11): 2043–2054. DOI: 10.1007/s00467-015-3222-3
21. Kwon S.J., Khan M.S., Kim S.G. Intestinal inflammation and regeneration-interdigitating processes controlled by dietary lipids in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (2): 1311. DOI: 10.3390/ijms25021311.

Received April 25, 2025; accepted May 12, 2025.

Information about the authors

Elyasin Pavel Aleksandrovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Human Anatomy named after Academician Yu. I. Borodin, Novosibirsk State Medical University. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave, 52; e-mail: elyasinpa@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-367X>.

Zalavina Svetlana Vasil'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Chair of Histology, Embryology and Cytology named after Professor M. Ya. Subbotin, Novosibirsk State Medical University. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave, 52; e-mail: zalavinasv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3405-5993>.

Samatova Inna Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology, Embryology and Cytology named after Professor M. Ya. Subbotin, Novosibirsk State Medical University. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave, 52; e-mail: inna.samatova.66@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0008-1010-8775>.

Ovsyanko Elena Vladimirovna, Doctor Sciences (Medicine), Professor, Chair of Human Anatomy named after Academician Yu. I. Borodin, Novosibirsk State Medical University. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave, 52; e-mail: elenaovsyanko70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9282-7616>.

Zhurakovskiy Igor' Pavlovich, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave, 52; e-mail: murash2003@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0496-9401>.

Aydagulova Svetlana Vladimirovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Cell Biology and Fundamentals of Reproduction, Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University. 630091, Russia, Novosibirsk, Krasnyy Ave, 52; e-mail: s.aydagulova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7124-1969>.

For citation

Elyasin P.A., Zalavina S.V., Samatova I.M., Ovsyanko E.V., Zhurakovskiy I.P., Aydagulova S.V. Stereologicheskoe issledovanie kletok parenkhimy i stromy tonkoy kishki krys prepubertatnogo vozrasta pri vozdeystvii tyazhelykh metallov [Stereological study of parenchyma and stroma cells of the small intestine of prepubertal rats under heavy metal exposure]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2025; 2: 121–132. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-121-132 (in Russian).

УДК 618.11-006:616.382.1:612.017.1
DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-133-140

Т-ЛИМФОЦИТЫ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА ПРИ СЕРОЗНЫХ ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ

Е.С. Гозман

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Киров, Россия

Цель. Описать субпопуляции Т-лимфоцитов CD4+, CD8+ большого сальника при серозной пограничной опухоли яичников.

Материалы и методы. Иммуногистохимическим методом изучались маркеры Т-лимфоцитов CD4, CD8 большого сальника 30 пациенток. Критерии включения в исследование: наличие серозной пограничной опухоли яичников (с имплантатами и без имплантов), хирургическое лечение пограничной опухоли яичников с оментэктомией, возраст от 20 до 45 лет. Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания. Проводились морфометрическая оценка, анализ фотоснимков, статистическая обработка полученных результатов при помощи программы STATISTICA 10 (StatSoft).

Результаты. Оценка уровней экспрессии CD4 и CD8 в больших сальниках продемонстрировала, что при серозной пограничной опухоли без имплантов она была выше по сравнению с опухолью с имплантатами.

Выводы. Большой сальник принимает участие в осуществлении иммунных реакций за счет популяции Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: опухоль яичника, пограничная опухоль яичника, большой сальник, Т-лимфоциты.

Введение. Пограничные опухоли яичников характеризуются атипичным эпителием пролиферативного типа, отличными друг от друга ядрами клеток, повышенным количеством митозов и папиллярными разрастаниями. Однако заболевание протекает без деструктивной стромальной инвазии, занимая промежуточное место между доброкачественными и злокачественными опухолями. Пограничные опухоли имеют благоприятный прогноз, но иногда могут рецидивировать и в редких случаях имплантационно распространяться по серозным оболочкам. Следовательно, данные новообразования рассматриваются как особенная патология женских половых органов [1]. Отметим, что распространенность заболевания в последнее время возрастает и составляет 15–20 % всех эпителиальных опухолей яичников.

Большой сальник выполняет различные функции в организме: предотвращает бактериальную инвазию, регулирует водно-электролитный баланс, участвует в регенерации,

метаболизме, иммунологических реакциях. В нем имеются специфические образования – млечные пятна, которые характеризуются не только стабильной структурой (их строю составляют ретикулярные и мезотелиальные клетки), но и динамичным клеточным составом. Наиболее часто обнаруживаемые и изменяющие свою численность клетки – это лимфоциты и макрофаги. Млечные пятна большого сальника имеют свою капиллярную сеть, характеризуются округлой формой, их диаметр варьируется от 300 до 800 мкм.

Одну из основных ролей в иммунных процессах, происходящих в большом сальнике, играют Т-лимфоциты. Они являются частью млечных пятен и составляют около 21 % общего количества клеток [2]. Такие Т-лимфоциты имеют диаметр до 10 мкм. Лимфоциты относятся к группе мигрирующих клеток [3]. Среди Т-лимфоцитов встречаются CD4+ и CD8+ клетки, которые могут располагаться хаотично [4]. Клетки CD4+ участвуют в выработке IL-10 и CD36 (мембранного белка, который экспрессируется

на поверхности макрофагов и связывает жирные кислоты и фосфолипиды) [5]. Уровень IL-10, который поддерживают CD4⁺ Т-супрессоры, может повлиять на экспрессию матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Матричные металлопротеиназы играют одну из важнейших ролей в развитии злокачественного опухолевого процесса в яичниках [6]. Также описаны особенности ряда других иммунокомпетентных клеток, наличие которых характерно для большого сальника. Они могут замедлять развитие опухоли либо, наоборот, способствовать ее распространению.

Воздействие лимфоидных клеток врожденного иммунитета, например ILC2, на опухолевый рост может иметь многовекторную направленность. Это тканерезидентные иммунные клетки, которые могут обеспечивать врожденные защитные механизмы за счет регенерации ткани. Запуску продукции клеток ILC2 и их активации способствует интерлейкин-33 (IL-33). Экспрессия IL-33 в клетках опухоли увеличивает потенциальную способность антигена инициировать иммунный ответ через активацию Т-лимфоцитов (CD8⁺). В то же время экспрессия IL-33 в стромальных клетках оказывает иммуносупрессивный эффект. В этих процессах принимают участие регуляторные Т-лимфоциты [7, 8]. Среди регуляторных Т-лимфоцитов CD4⁺ в большом сальнике можно выделить отдельную группу клеток, которые связаны с жировой тканью [9]. Они экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR1 и CCR2 (рецепторы С-С-хемокинов 1,2), синтез которых сопровождается повышенной продукцией иммуносупрессивного и противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 и выделением белков CD36, принимающих участие в реакциях с жирными кислотами. Развитие регуляторных Т-лимфоцитов, находящихся в жировой ткани, обеспечивается воздействием на них регуляторов транскрипции BATF, IRF4, PPAR- γ , IL-33 [10, 11]. В случае, если рецептор IL-33 находится в неактивном состоянии, нарушается развитие регуляторных Т-клеток в висцеральной жировой ткани. Это повышает восприимчивость жировой ткани к инсулину, вследствие чего могут возникать изменения в метаболизме,

оказывающие косвенное влияние на системные иммунные процессы. Т-хелперы 17 (Th17), которые подвергаются дифференцировке под действием супрессорных клеток (CD33⁺), могут нарушать функционирование Т-клеток (CD8⁺), а также в дальнейшем связываться в большом сальнике с клетками-супрессорами (CD33⁺), в связи с чем увеличивается риск прогрессирования опухолевого заболевания [12].

Цель исследования. Описать субпопуляции Т-лимфоцитов CD4⁺, CD8⁺ большого сальника при серозной пограничной опухоли яичников.

Материалы и методы. Иммуногистохимическими методами проводилось определение субпопуляций Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ большого сальника при серозной пограничной опухоли яичников. В исследование были включены 30 женщин с серозными пограничными опухолями яичников: 15 чел. с имплантами и 15 чел. без них. Пациенткам проводилось хирургическое лечение с оментэктомией, которая применялась в связи с подозрением на злокачественное новообразование. Возраст пациенток составлял от 20 до 45 лет, у всех участников исследования отсутствовали тяжелые сопутствующие заболевания.

Для выявления клеток лимфоидной популяции в сальнике применялись антитела к специфическим маркерам Т-лимфоцитов: Т-хелперам (клон 4B12, антитела моноклональные мышинные к человеческим CD4), цитотоксическим Т-лимфоцитам (клон DK25, антитела моноклональные мышинные к человеческим CD8). Морфометрическое исследование изображений препаратов, которые были получены с помощью микроскопа Nikon Eclipse E200/CFI60 ($\times 400$, $\times 800$), предусматривало подсчитывание количества позитивно окрашенных специфическими маркерами (CD8, CD4) клеток на условную единицу площади.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft). Использовались критерий Шапиро – Уилка, t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ экспрессии CD8 и CD4 продемонстрировал, что количество CD8+ Т-лимфоцитов при серозной пограничной опухоли без экстраовариальных очагов со-

ставляло $51,32 \pm 3,42$, а при серозной пограничной опухоли с экстраовариальными очагами – $14,38 \pm 2,53$; число CD4+ клеток – $17,65 \pm 7,21$ и $5,73 \pm 1,1$ соответственно (табл. 1, рис. 1–4).

Таблица 1
Table 1

**Уровни экспрессии CD8-, CD4-маркеров в большом сальнике
при серозных пограничных опухолях яичников**

**Expression levels of CD8 and CD4 markers in the greater omentum in serous
borderline ovarian tumors**

Маркеры Markers	Серозная ПОЯ без имплантов Serous borderline ovarian tumors without implants	Серозная ПОЯ с имплантами Serous borderline ovarian tumors with implants	p
CD8	$51,32 \pm 3,42$	$14,38 \pm 2,53$	<0,5
CD4	$17,65 \pm 7,21$	$5,73 \pm 1,1$	<0,5

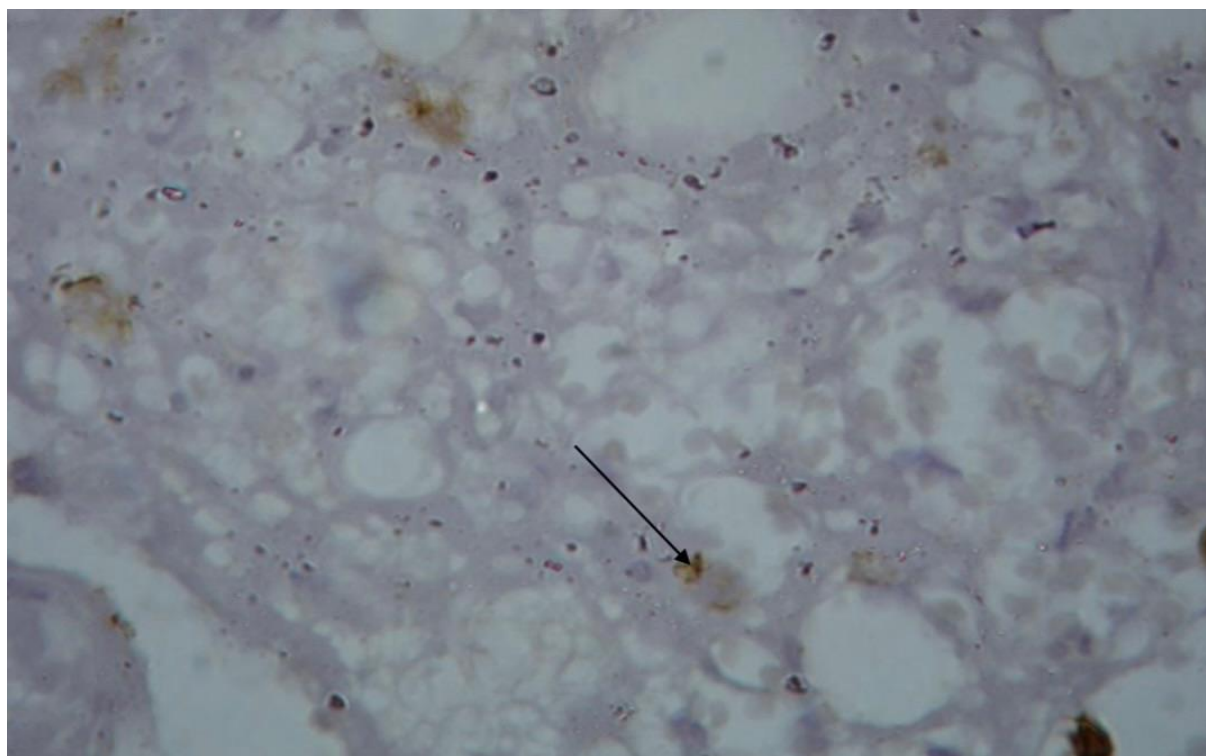


Рис. 1. Гистологический препарат большого сальника при серозной пограничной опухоли без экстраовариальных очагов. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD8 (клон DK25), $\times 800$

Fig. 1. Histological specimen of the greater omentum with serous borderline tumor without extraovarian foci. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD8 (clone DK25). Magnification $\times 800$

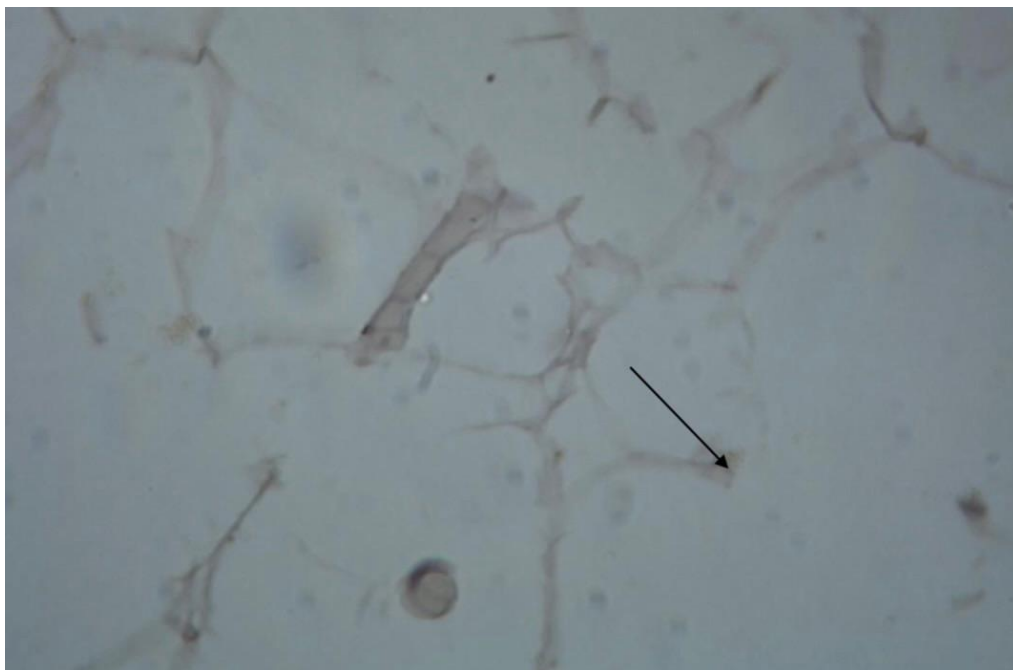


Рис. 2. Гистологический препарат большого сальника при серозной пограничной опухоли с экстраовариальными очагами. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD8 (клон DK25), $\times 800$

Fig. 2. Histological specimen of the greater omentum with serous borderline tumor with extraovarian foci. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD8 (clone DK25). Magnification $\times 800$

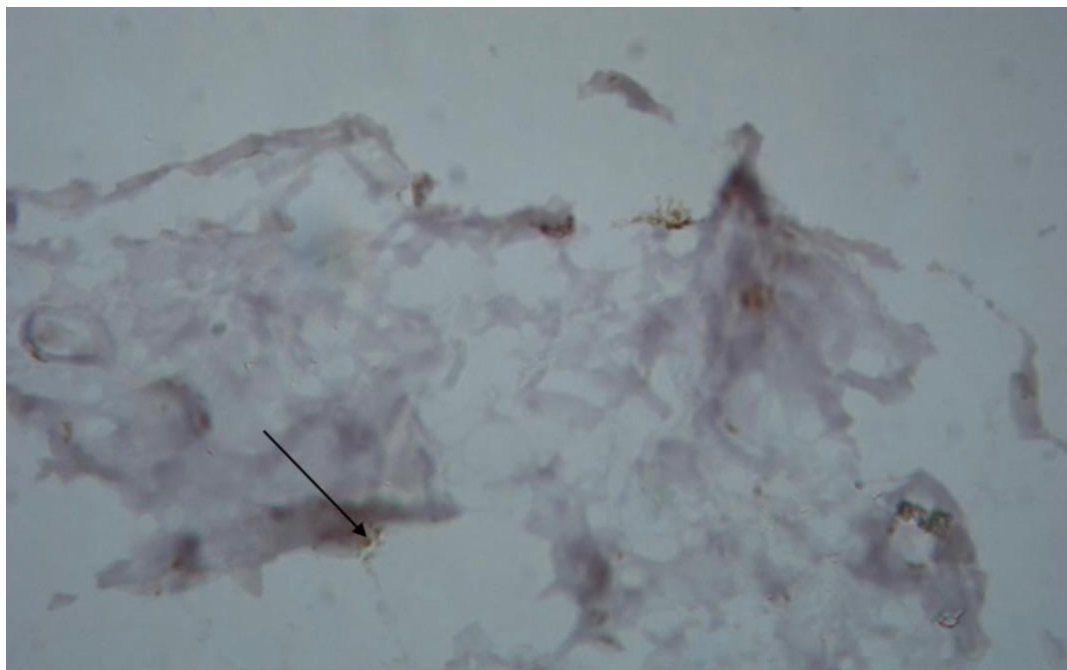


Рис. 3. Гистологический препарат большого сальника при серозной пограничной опухоли без экстраовариальных очагов. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD4 (клон 4B12), $\times 800$

Fig. 3. Histological specimen of the greater omentum with serous borderline tumor without extraovarian foci. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD4 (clone 4B12). Magnification $\times 800$

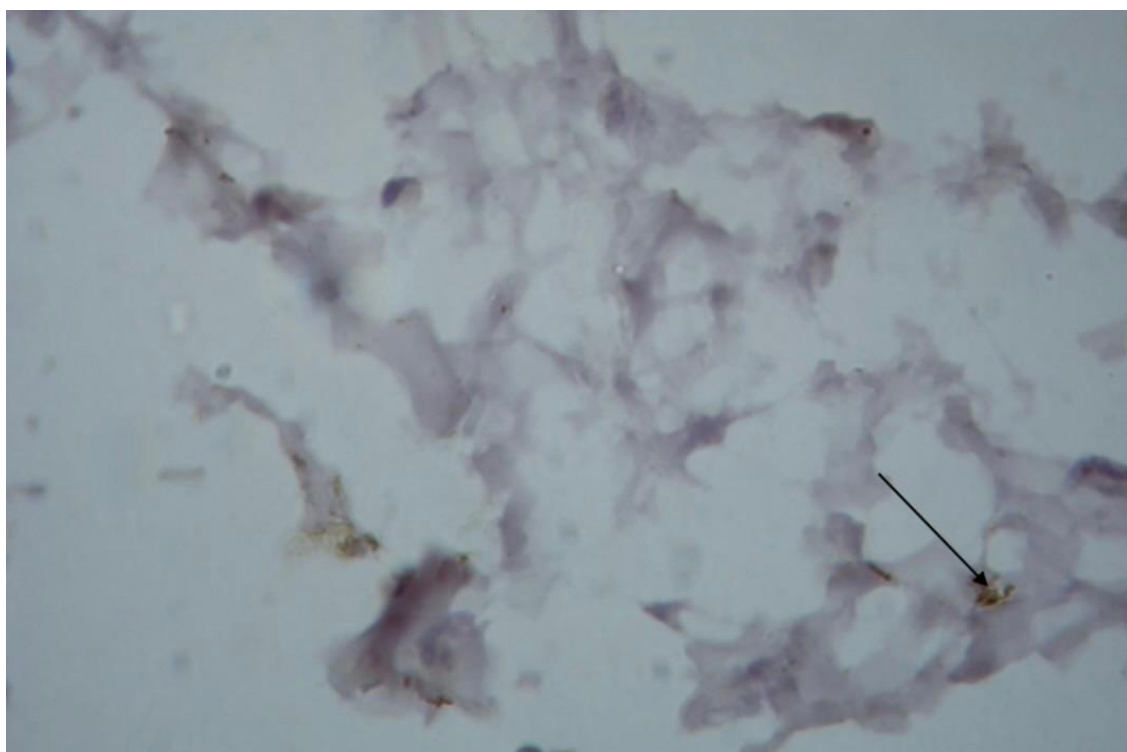


Рис. 4. Гистологический препарат большого сальника при серозной пограничной опухоли с экстраовариальными очагами. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD4 (клон 4B12), $\times 800$

Fig. 4. Histological specimen of the greater omentum with serous borderline tumor with extraovarian foci. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD4 (clone 4B12). Magnification $\times 800$

Обсуждение. Среди клеток большого сальника можно выделить Т-хелперы (CD4) и цитотоксические лимфоциты (CD8). Их количество варьирует в зависимости от варианта серозной пограничной опухоли: при серозных пограничных опухолях без экстраовариальных очагов число указанных клеток больше, чем при серозной пограничной опухоли с экстраовариальными очагами.

Большой сальник принимает участие в иммунных процессах за счет популяции Т-лимфоцитов.

Повышенное количество клеток CD4+, CD8+ при серозной пограничной опухоли без имплантов свидетельствует о реализации противоопухолевого иммунитета и развитии иммунных реакций для обеспечения защитного механизма против последующего распространения опухолевых клеток по большому сальнику [13].

Уменьшение числа CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов у пациенток с серозной пограничной опухолью с имплантационным поражением

сигнализирует о снижении их функциональной активности, что может стать причиной ослабления защитных свойств большого сальника. Так, снижение количества Т-лимфоцитов может привести к нарушению взаимодействия между лимфоцитами, что способствует уменьшению сопротивляемости тканей к негативным воздействиям, а в дальнейшем – распространению опухолевого процесса.

Заключение. Популяции Т-лимфоцитов (CD4, CD8) присутствуют в большом сальнике и сохраняют свою функциональную активность. Их численность варьируется в зависимости от варианта течения серозной пограничной опухоли яичников.

Для серозной пограничной опухоли без имплантов характерно увеличение числа клеток лимфоцитарной популяции (Т-лимфоциты), а для опухоли с имплантами – уменьшение.

Таким образом, большой сальник участвует в осуществлении иммунных реакций и обеспечении противоопухолевого иммуни-

тета за счет повышенного содержания Т-лимфоцитов. Результаты данного исследования свидетельствуют о реализации защитной функции большого сальника.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Perween R.* Borderline Ovarian Tumor – An Overview and Evidence Based Management. *Pan Asian Journal Obs Gyn.* 2019; 2 (1): 31–35.
2. *Havrlentova L., Faistova H., Mazur M., Ziak D., Polak S.* Comparative analysis of human omental milky spots between the patients with colon cancer and the control group. *Bratisl. Lek. Listy.* 2017; 118 (10): 580–584.
3. *Liu J., Li Y., Geng X.* Milkyspots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumor Biol.* 2016; 37: 5716–5725.
4. *Conroy M.J., Melo A.M., Maher S.G., Doyle S.L., Foley E.* Identifying a novel role for Fractalkine (CX3CL1) in memory CD8+ T cell accumulation in the omentum of obesity-associated cancer patients. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1867–1868. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01867.
5. *Cipolletta D., Cohen P., Spiegelman B.M., Benoist C., Mathis D.* Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. *Proc. Natl. Acad.* 2015; 112 (2): 482–487.
6. *Ke X.* Targeting cytokines secreted by CD4+ CD25(high) CD127(low) regulatory T cells inhibits ovarian cancer progression. *Scandinavian Journal of Immunol.* 2019; 89 (2): 32–35.
7. *Boucher P., Gotthardt M., Li W.P., Anderson R.G., Herz J.* Science. LRP: role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science.* 2003; 300 (5617): 329–332.
8. *Cleypool C., Bleys R., Schurink B.* Morphological hallmarks facilitating distinction of omental milky spots and lymph nodes: an exploratory study on their discriminative capacity. *Histopathology.* 2020; 4: 18–25.
9. *Brifault C., Gilder A.S., Laudati E., Banki M., Gonias S.L.* Shedding of membrane-associated LDL receptor-related protein-1 from microglia amplifies and sustains neuroinflammation. *J. Biol. Chem.* 2017; 292 (45): 18699–18712.
10. *Liu M., Meza-Perez S., Randall T.* Specialized immune responses in the peritoneal cavity and omentum. *Journal of Leukocyte Biology.* 2021; 109 (4): 718–728. DOI: 10.1002/JLB.5MIR0720-271RR.
11. *Wouters M., Workel H., Komdeur F.* Treatment regimen, surgical outcome, and T-cell differentiation influence prognostic benefit of tumor-infiltrating lymphocytes in high-grade serous ovarian cancer. *Clin. Cancer Research.* 2016; 22 (3): 715–723. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15.
12. *Cai L., Wang Z., Ji A., Meyer J.M., van der Westhuyzen D.R.* Scavenger receptor CD36 expression contributes to adipose tissue inflammation and cell death in diet-induced obesity. *PLoS ONE.* 2012; 7 (5): e36785. DOI: 10.1371/journal.pone.0036785.
13. *Ren K., Xie X., Min T., Sun T., Wang H., Zhang Y., Zhang H.* Development of the peritoneal metastasis: a review of back-grounds, mechanisms, treatments and prospects. *Journal Clin Med.* 2022; 12 (1): 103–105. DOI: 10.3390/jcm12010103.

Поступила в редакцию 15.04.2025; принята 12.05.2025.

Автор

Гозман Елена Сергеевна – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, 112; e-mail: alenablumari@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-6516-0322>.

Образец цитирования

Гозман Е.С. Т-лимфоциты большого сальника при серозных пограничных опухолях яичников. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 133–140. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-133-140.

T-LYMPHOCYTES IN THE GREATER OMENTUM IN SEROUS BORDERLINE OVARIAN TUMORS

E.S. Gozman

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kirov, Russia

The aim of the study is to describe the subpopulations of CD4+, CD8+ T-lymphocytes of the greater omentum in serous borderline ovarian tumor.

Materials and Methods. The immunohistochemical method was used to analyze the markers of CD4, CD8 T-lymphocytes in the greater omentum in 30 patients. In a research study, inclusion criteria were: the serous borderline ovarian tumor (with and without implants), surgeries for borderline ovarian tumor with omentectomy, age 20–45 years old. At the same time, severe concomitant diseases served as an exclusion criterion. The authors conducted morphometric assessment and analyzed images. STATISTICA 10 (StatSoft) program was used for statistical processing of the results.

Results: Evaluation of CD4 and CD8 expression levels in the greater omentum demonstrated that it was higher in serous borderline tumor without implants compared to tumor with implants.

Conclusion. The greater omentum is involved in immune reactions due to the T-lymphocyte population.

Key words: ovarian tumor, borderline ovarian tumor, greater omentum, T-lymphocytes.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Perween R. Borderline Ovarian Tumor – An Overview and Evidence Based Management. *Pan Asian Journal Obs Gyn.* 2019; 2 (1): 31–35.
2. Havrlentova L., Faistova H., Mazur M., Ziak D., Polak S. Comparative analysis of human omental milky spots between the patients with colon cancer and the control group. *Bratisl. Lek. Listy.* 2017; 118 (10): 580–584.
3. Liu J., Li Y., Geng X. Milkyspots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumor Biol.* 2016; 37: 5716–5725.
4. Conroy M.J., Melo A.M., Maher S.G., Doyle S.L., Foley E. Identifying a novel role for Fractalkine (CX3CL1) in memory CD8+ T cell accumulation in the omentum of obesity-associated cancer patients. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1867–1868. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01867.
5. Cipolletta D., Cohen P., Spiegelman B.M., Benoist C., Mathis D. Appearance and disappearance of the mRNA signature characteristic of Treg cells in visceral adipose tissue: age, diet, and PPAR γ effects. *Proc. Natl. Acad.* 2015; 112 (2): 482–487.
6. Ke X. Targeting cytokines secreted by CD4+ CD25(high) CD127(low) regulatory T cells inhibits ovarian cancer progression. *Scandinavian Journal of Immunol.* 2019; 89 (2): 32–35.
7. Boucher P., Gotthardt M., Li W.P., Anderson R.G., Herz J. Science. LRP: role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science.* 2003; 300 (5617): 329–332.
8. Cleypool C., Bleys R., Schurink B. Morphological hallmarks facilitating distinction of omental milky spots and lymph nodes: an exploratory study on their discriminative capacity. *Histopathology.* 2020; 4: 18–25.
9. Brifault C., Gilder A.S., Laudati E., Banki M., Gonias S.L. Shedding of membrane-associated LDL receptor-related protein-1 from microglia amplifies and sustains neuroinflammation. *J. Biol. Chem.* 2017; 292 (45): 18699–18712.
10. Liu M., Meza-Perez S., Randall T. Specialized immune responses in the peritoneal cavity and omentum. *Journal of Leukocyte Biology.* 2021; 109 (4): 718–728. DOI: 10.1002/JLB.5MIR0720-271RR.
11. Wouters M., Workel H., Komdeur F. Treatment regimen, surgical outcome, and T-cell differentiation influence prognostic benefit of tumor-infiltrating lymphocytes in high-grade serous ovarian cancer. *Clin. Cancer Research.* 2016; 22 (3): 715–723. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15.
12. Cai L., Wang Z., Ji A., Meyer J.M., van der Westhuyzen D.R. Scavenger receptor CD36 expression contributes to adipose tissue inflammation and cell death in diet-induced obesity. *PLoS ONE.* 2012; 7 (5): e36785. DOI: 10.1371/journal.pone.0036785.

13. Ren K., Xie X., Min T., Sun T., Wang H., Zhang Y., Zhang H. Development of the peritoneal metastasis: a review of back-grounds, mechanisms, treatments and prospects. *Journal Clin Med.* 2022; 12 (1): 103–105. DOI: 10.3390/jcm12010103.

Received April 15, 2025; accepted May 12, 2025.

Information about the authors

Gozman Elena Sergeevna, Postgraduate Student, Chair of Histology, Embryology and Cytology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 610998, Russia, Kirov, K. Marx St., 112; e-mail: alenablumari@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0006-6516-0322>.

For citation

Gozman E.S. T-limfotsity bol'shogo sal'nika pri seroznykh pogranichnykh opukholyakh yaichnikov [T-lymphocytes of the greater omentum in serous borderline ovarian tumors]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2025; 2: 133–140. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-133-140 (in Russian).

УДК 616-001.1

DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-141-149

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ P53 И BCL-2 В ГЕПАТОЦИТАХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ БЕДРА

А.Х. Ланичева ¹, Р.Р. Валеева ¹, В.В. Семченко ²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Россия;

² ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина»,
г. Омск, Россия;

На фоне механического воздействия на сегмент конечности происходит нарушение обмена веществ в органах и тканях, что приводит к развитию эндогенной интоксикации и циркуляторно-гипоксических повреждений. Печень одна из первых реагирует на нарушение гомеостаза организма, вызванное интоксикацией, вследствие повышения концентрации медиаторов воспаления и цитокинов после механических повреждений конечностей или ожогов.

Цель. Определение динамики экспрессии bcl-2 и p53 в гепатоцитах печени крыс после механической травмы бедра.

Материалы и методы. Исследование выполнено на белых крысах-самцах массой 180–200 г, которым моделировали механическую травму, соразмерную по кинетической энергии пуле калибра 5,6 мм. Забор печени производили у животных под эфирным наркозом путем декапитации, использовали иммуногистохимический метод верификации апоптоза (p53) и антиапоптоза (bcl-2) с помощью меченых моноклональных антител с докраской ядер гематоксилином Майера. Статистическую обработку осуществляли в программе Statistica v. 7.0 (StatSoftInc, США).

Результаты. Максимальная экспрессия p53 наблюдается в центральной и промежуточной зоне печеночной дольки через 7 сут после травмы, в то время как максимальная экспрессия маркера bcl-2 наблюдается через 1 сут во всех зонах печеночной дольки. То есть ранний посттравматический период характеризуется апоптозом клеток печени, позже подключаются механизмы антиапоптоза. Через 14 сут экспрессия маркеров p53 и bcl-2 постепенно приближается к контрольным значениям, что указывает на динамическую адаптацию печени к повреждению конечности и последующее восстановление ее клеточного состава.

Ключевые слова: механическая травма, гепатоцит, bcl-2, p53.

Введение. Печень играет важную роль в детоксикации вредных веществ и накоплении питательных. Структурно-функциональной единицей печени является печеночная долька, а основными клетками – гепатоциты. При этом гепатоциты периферической, промежуточной и центральной зон печеночной дольки обладают функциональными особенностями [1]. Так, гепатоциты периферической зоны активнее участвуют в процессах накопления питательных веществ и детоксикации вредных. Они сильнее повреждаются при действии токсических агентов. Гепатоциты центральной зоны более активны в процессах экскреции в желчь эндо- и экзогенных соединений. Они больше повреждаются при сердечной недостаточности, ишемии, а также при вирусном гепатите [2].

При ожогах конечностей, механических травмах и интоксикациях развивается воспалительная реакция и происходит выброс цитокинов в кровь. Одной из первых на это, наряду с иммунокомпетентными органами, реагирует печень [3]. В связи с чем изучение сложных механизмов регенеративных и регуляторных процессов, протекающих в печени, а особенно гибели гепатоцитов и регуляции апоптоза после механической травмы конечностей, является крайне актуальным [4].

Апоптоз считается жизненно важным компонентом различных процессов, направленным на поддержание гомеостаза в организме. Взаимосвязь апоптоза и антиапоптоза обеспечивает регуляцию жизнедеятельности клеток организма [5]. Белок bcl-2 обычно рассматривается

как ингибитор апоптоза. Антиапоптотическая функция bcl-2 осуществляется за счет образования гетеродимеров с проапоптотическими белками, что способствует предотвращению проапоптотических эффектов и ингибированию высвобождения цитохрома с последующим каскадом каспаз в клетках [6]. Известно, что на фоне механического воздействия на сегмент конечности происходит нарушение обмена веществ в органах и тканях, приводящий к развитию эндотоксической интоксикации и развитию циркуляторно-гипоксических повреждений клеточных структур [7]. Экспрессия bcl-2 способствует выживанию и размножению функционально активных клеток.

Белок p53 является ключевым регулятором клеточного цикла и апоптоза, играя центральную роль в поддержании геномной стабильности. Он функционирует как транскрипционный фактор, активируя экспрессию генов, ответственных за репарацию ДНК, остановку клеточного цикла или запуск апоптоза в случае значительных повреждений генома [8].

Цель исследования. Оценить динамику экспрессии bcl-2 и p53 в гепатоцитах печени крыс после механической травмы бедра.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись белые беспородные крысы массой 180–200 г. Животных контрольной (n=5) и опытной групп (n=20) содержали в одинаковых условиях при свободном доступе к воде и пище. С помощью специальной установки крысам наносили механическую травму бедра, моделирующую высококинетическое повреждение тканей [9]. Все манипуляции выполнялись в соответствии с Федеральным законом № 498-ФЗ от 27.12.2018 «Об ответственном обращении с животными» и правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 3 от 18.03.2021). Группы формировались из общего потока травмированных животных путем рандомизации с помощью случайных чисел: группа I – контрольные животные (n=5); группа II – экспериментальные с механической травмой (n=20).

Забой производили под эфирным наркозом путем декапитации. Для иммуногистохимического исследования брали участок печени размером 0,5×1,5 см через 1, 3, 7, 14 сут после нанесения травмы. Образцы фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина на фосфатном буфере (ООО «Биовитрум», Санкт-Петербург).

Для более детального изучения антиапоптотических реакций клеточных структур печени использовали иммуногистохимические методы окраски. С помощью меченых моноклональных антител выявляли bcl-2 (ингибитор апоптоза) и p53 (индуктор апоптоза). Окрашивание осуществляли согласно рекомендациям фирмы-производителя. Визуализацию результатов проводили с использованием системы детекции Ultra Vision ONE Detection System HRP Polymer. Препараты инкубировали с хромогеном DAV Plus Substrate System. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в среду BioMount. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого из антигенов (Labvision, США). При оценке экспрессии bcl-2 и p53 оценивали количество иммунопозитивных клеток на площади среза (10 000 мкм²). Подсчет клеток проводили на 30 полях зрения для каждой зоны и срока.

Статистическую обработку данных производили в пакете прикладных программ Statistica v. 7.0 (StatSoftInc, США). Вид распределения признаков в группах оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводили с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента – метод группирования выборок с наименее значимой разницей (Least Significant Difference method, LSD)). В случае ненормального распределения использовали непараметрические методы (U-критерий Манна – Уитни для парных сравнений и критерий Краскела – Уоллиса для множественного сравнения). Различия считали статистически значимыми с учетом поправки Бонферрони при p=0,008.

Результаты и обсуждение. Иммуногистохимический анализ показал, что у животных через одни сутки после нанесения механической

травмы наблюдается увеличение экспрессии белка bcl-2: в центральной зоне долики печени – на 130 %, промежуточной – на 145 %, в периферической – на 130 %. Доказано, что избыточная экспрессия bcl-2 обеспечивает выраженный гепатопротекторный эффект и поддержание функциональной активности гепатоцитов печени крыс [10]. При оценке картины в динамике через трое суток отмечено снижение экспрессии bcl-2 во всех зонах долики: в центральной – на 56 %, в

промежуточной – на 53 %, в периферической – на 73 %. Через 7 сут во всех зонах долики печени зафиксирована тенденция к увеличению количества помеченных маркером клеток. Через 14 сут наблюдается снижение показателей экспрессии маркера по сравнению с первыми сутками, что свидетельствует о низкой вероятности запуска апоптоза и наступлении восстановительного периода (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1
Table 1

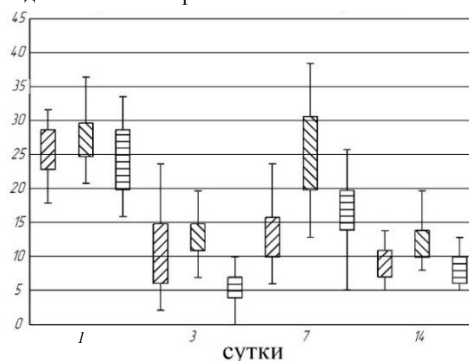
Количество bcl-2-позитивных клеток (на 10 000 мкм²) в печени крыс
Number of bcl-2-positive cells (per 10,000 μm²) in rat liver

Зоны	Контроль Control group	1 сут Day 1	3 сут Day 3	7 сут Day 7	14 сут Day 14
Центральная Central zone	11,4±2,08	26,2±0,64	11,5±1,15*	13,7±0,94*	9,3±0,4*
Промежуточная Intermediate zone	11,2±2,1	27,6±0,81	13,1±0,65*	25,4±1,36□	12,9±0,68*▲
Периферическая Peripheral zone	10,3±2,5	23,0±1,68	6,1±0,4*	16,8±0,92*□	8,0±0,41*▲

Примечание. Статистически значимые различия по сравнению с: * – 1-и сут, □ – 3-и сут, ▲ – 7-и сут. Метод LSD.

Note. * – the differences are statistically significant compared with Day 1 ($p<0.008$); □ – the differences are statistically significant compared with Day 3 ($p<0.008$); ▲ – the differences are statistically significant compared with: Day 7 ($p<0.008$). LSD Test.

bcl-2: медиана; бокс: 25 %–75 % / median; box: 25 %–75 %
усы: диапазон без выбросов / error bars: non-outlier range



▨ – центр / Central KW-H = 68,6; $p=0,0000$
□ – пром / Intermediate KW-H = 79,6; $p=0,0000$
■ – периф / Peripheral KW-H = 72,6; $p=0,0000$

Рис. 1. Количество bcl-2-иммунопозитивных гепатоцитов (на 10 000 мкм²) различных зон печени на фоне механической травмы бедра в динамике (KW-H – тест Краскела – Уоллиса (ANOVA); аналогичные результаты получены при использовании метода LSD)

Fig. 1. Number of bcl-2-immunopositive hepatocytes (per 10,000 μm²) in different liver zones against the mechanical thigh injury in dynamics (KW-H – Kruskal-Wallis test (ANOVA). Similar results were obtained with LSD test)

При иммуногистохимическом анализе экспрессии маркера регулятора апоптоза (p53) наблюдается ее усиление в центральной зоне через 1 сут, через 3 сут отмечается тенденция к снижению, затем резкий подъем уровня p53 через 7 сут и последующее снижение через 14 сут. В промежуточной зоне значительных изменений не зафиксировано, но через 14 сут уровень p53 снижается. В периферической зоне уровень p53 увеличивается через 1 сут, достигает максимума на 7-е сут, а затем постепенно снижается.

Начальное снижение уровня p53 в центральной зоне может свидетельствовать о подавлении апоптоза на ранних сроках повреждения [11]. По-

вышение уровня p53 через 7 сут указывает на активацию стресс-ответа и возможное увеличение апоптоза в ответ на механическое повреждение. Отметим, что при изучении апоптоза и пролиферации печеночных клеток на 1, 2, 5 и 7-е сут после термического ожога 40 % поверхности тела крыс показано, что оба процесса были усилены во все сроки по сравнению с контролем на фоне снижения синтеза белка, что связано с экспрессией ядерного фактора NF-κB [12].

В периферической зоне уровень p53 также возрастает, но более плавно, что может свидетельствовать о постепенной адаптации (табл. 2, рис. 2.) [13].

Таблица 2
Table 2

Количество p53-позитивных клеток (на 10 000 мкм²) в печени крыс
Number of p53-positive cells (per 10,000 μm²) in rat liver

Зона	Контроль Control group	1 сут Day 1	3 сут Day 3	7 сут Day 7	14 сут Day 14
Центральная Central zone	8,2±2,1	12,2±0,44	5,7±0,23 ▲	14,7±1,01 ▲□	9,6±0,45 ▲□ ▼
Промежуточная Intermediate zone	9,2±1,9	19,8±0,81	18,5±0,94	18,7±1,56	13,2±1,19 ▲□ ▼
Периферическая Peripheral zone	8,6±1,9	5,6±0,32	8,5±0,48 ▲	10,1±0,68 ▲□	9,3±0,57 ▲

Примечание. Статистически значимые различия по сравнению с: ▲ – с 1-и сут, □ – 3-и сут, ▼ – 7-и сут. Метод LSD.

Note. * – the differences are statistically significant compared with Day 1 ($p<0.008$); □ – the differences are statistically significant compared with Day 3 ($p<0.008$); ▲ – the differences are statistically significant compared with Day 7 ($p<0.008$). LSD Test.

p53: медиана; бокс: 25 %–75 % / median; box: 25 %–75 %
усы: диапазон без выбросов / error bars: non-outlier range

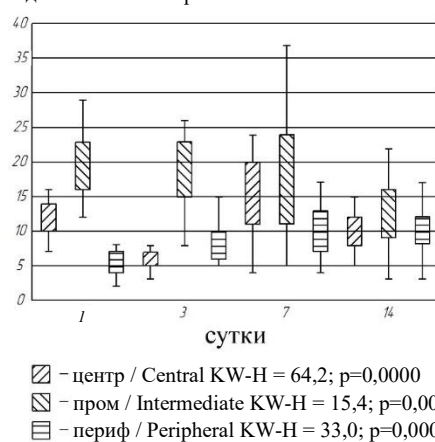


Рис. 2. Количество p53-иммунопозитивных гепатоцитов (на 10 000 мкм²) различных зон печени на фоне механической травмы бедра в динамике (KW-H – тест Краскела – Уоллиса (ANOVA); аналогичные результаты получены при использовании LSD)

Fig. 2. Number of p53-immunopositive hepatocytes (per 10,000 μm²) in different liver zones against mechanical thigh injury in dynamics (KW-H – Kruskal-Wallis test (ANOVA). Similar results were with LSD test)

Заключение. Полученные данные подтверждают, что после механической травмы в печени активируются как про-, так и антиапоптотические механизмы, обеспечивающие восстановление органа. В начальный период травмы преобладают антиапоптотические процессы, что выражается в резком увеличении

уровня bcl-2 (рис. 3а). Однако через 3 сут он снижается, что может свидетельствовать о переходе к фазе перестройки клеточного состава печени. Через 7 сут наблюдается вторая волна роста концентрации bcl-2, что может быть связано с процессами регенерации (рис. 3б), а через 14 сут – восстановление гомеостаза.

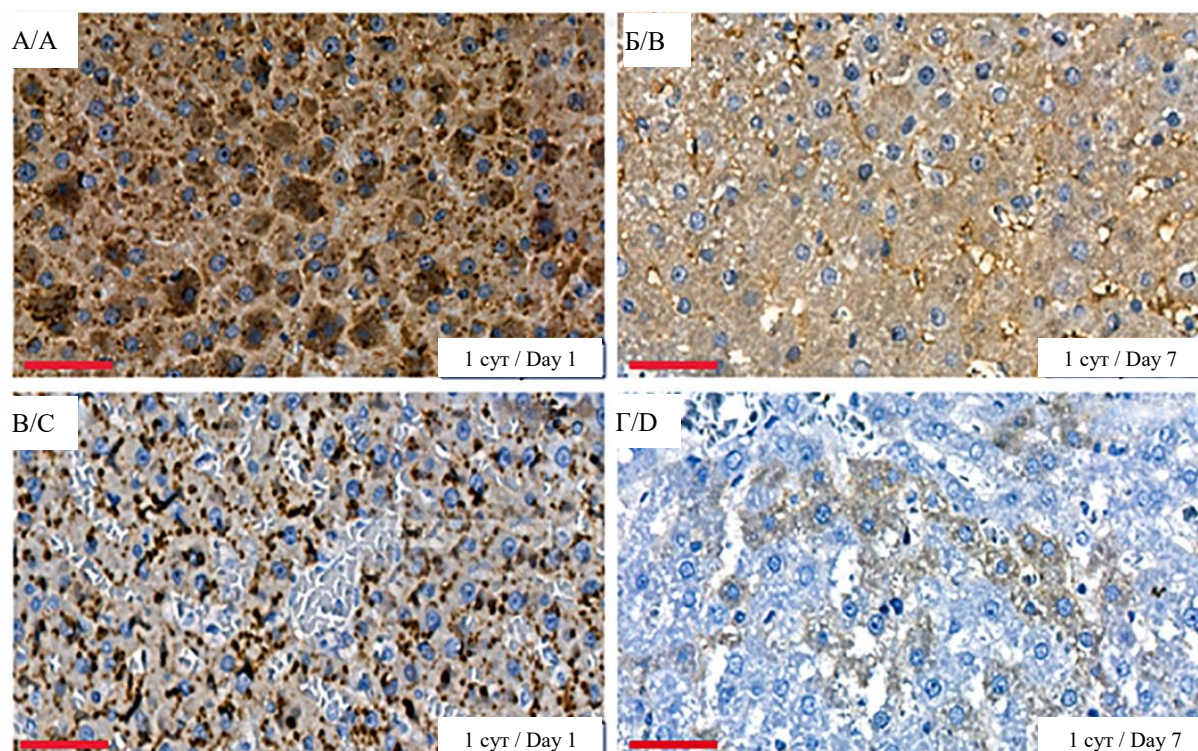


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция bcl-2 и p53 в ткани печени после механической травмы. Снижение цитоплазматической экспрессии bcl-2 в гепатоцитах с 1-х (а) по 7-е сут (б) после воздействия. Выраженное ядерное окрашивание гепатоцитов антителами к p53 через 1 сут (в) с последующим значительным снижением через 7 сут (г) после воздействия. Объектив $\times 40$, шкала – 30 мкм

Fig. 3. Immunohistochemical reaction of bcl-2 and p53 in liver tissue after mechanical injury. Decreased bcl-2 cytoplasmic expression in hepatocytes is noted from day 1 (a) to day 7 (b) after exposure. Pronounced nuclear staining of hepatocytes with antibodies to p53 is observed in one day (c) with a subsequent significant decrease in seven days (d) after exposure. Magnification $\times 40$, scale – 30 μm

Баланс между bcl-2 и p53 играет ключевую роль в регуляции клеточной гибели и выживания после травмы (рис. 3) [18, 19]. Например, в экспериментальной работе по моделированию эндотоксического шока у свиней через 6 ч продемонстрировано усиление апоптоза в печени и селезенке на фоне уменьшения содержания bcl-2 [20]. В нашем случае повышение p53 че-

рез 1 сут (рис. 3в) может свидетельствовать о запуске апоптоза поврежденных клеток, а его последующее снижение через 7 сут (рис. 3г) – о завершении активных регенераторных процессов. В совокупности данные изменения указывают на динамическую адаптацию печени к повреждению и последующее восстановление ее клеточного состава.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ланичева А.Х., Семченко В.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Ланичева А.Х., Валеева Р.Р.

Статистическая обработка данных: Ланичева А.Х., Валеева Р.Р.

Анализ и интерпретация данных: Ланичева А.Х., Семченко В.В., Валеева Р.Р.

Написание и редактирование текста: Ланичева А.Х., Валеева Р.Р.

Литература

1. *Gómez-Lechón M.J., Tolosa L., Conde I., Donato M.T.* Liver physiology: metabolism and detoxification. In: McManus L.M., Mitchell R.N., eds. Pathobiology of Human Disease. San Diego: Academic Press; 2014: 1770–1782.
2. *Кузнецова Т.А., Андрюков Б.Г., Половов С.Ф., Гажва А.К.* Современные аспекты иммунопатогенеза ожоговой травмы и иммуно-биохимические маркеры ранозаживления. Клиническая лабораторная диагностика. 2022; 67 (8): 451–457.
3. *Монголов Х.П., Плеханов А.Н.* Взаимосвязь апоптоза и регенерации печени при печеночной недостаточности после частичной гепатэктомии в эксперименте. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2009; 3 (67): 203–206.
4. *Андреев А.А., Остроушко А.П., Лантийeva А.Ю., Глухов А.А.* Репаративная регенерация печени после сегментарной резекции. Вестник Астраханского государственного медицинского университета. 2018; 18 (5-6): 183–190. DOI: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.183-190. URL: <https://aspvestnik.ru/2410-3764/article/view/25333> (дата обращения: 15.04.2025).
5. *Vitale I., Pietrocola F., Guilbaud E., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D.* Apoptotic cell death in disease – Current understanding of the NCCD 2023. Cell Death Differ. 2023; 30 (9): 1614–1656.
6. *Kale J., Osterlund E.J., Andrews D.W.* BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. Cell Death Differ. 2018; 25 (1): 65–80. DOI: 10.1038/cdd.2017.186.
7. *Bortolin J.A., Quintana H.T., Tomé T.C., Ribeiro F.A., Ribeiro D.A., de Oliveira F.* Burn injury induces histopathological changes and cell proliferation in liver of rats. World J Hepatol. 2016; 8 (6): 322–330. DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.322.
8. *Hemann M.T., Lowe S.W.* The p53-Bcl-2 connection. Cell Death Differ. 2006; 13 (7): 1101–1109.
9. *Ланичева А.Х., Семченко В.В., Мурзабаев Х.Х., Имаева А.К.* Патент РФ № 2807925; 2023.
10. *Хальзова М.С.* Гепатопротекторная активность препаратов при токсическом поражении печени и их влияние на экспрессию Bcl-2 и другие молекулы апоптоза: дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2018. URL: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/6b5/KHalzova-12.10.18.pdf> (дата обращения: 15.04.2025).
11. *Zhang X., Du J., Liu W., Yang Q., Huang Y., Zhang J.* JIB 04 induces cell apoptosis via activation of the p53/Bcl-2/caspase pathway in MHCC97H and HepG2 cells. Oncol. Rep. 2018; 40 (4): 2206–2214. DOI: 10.3892/or.2018.6737.
12. *Jeschke M.G., Mlcak R.P., Finnerty C.C., Herndon D.N.* Regulation of hepatic apoptosis and proliferation in burned mice by NF-κB. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001; 280 (6): G1321–G1329.
13. *Жураковский И.П., Бухтева М.В., Архипов С.А., Пустоветова М.Г., Куниц Т.А., Маринкин О.И.* Изменения экспрессии белков семейства BCL-2 в печени крыс и уровень цитокинов в сыворотке крови при персистенции бактериальной инфекции. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 2 (131): 84–88.
14. *Cheng Q., Chen J.* The phenotype of MDM2 auto-degradation after DNA damage is due to epitope masking by phosphorylation. Mol. Biol. Cell. 2011; 22 (17): 2782–2791.
15. *Фильченков А.А.* Каспазы: регуляторы апоптоза и других клеточных функций. Биохимия. 2003; 68 (4): 453–466.
16. *Elmore S.* Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol. Pathol. 2007; 35 (4): 495–516. DOI: 10.1080/01926230701320337.
17. *Li K., Wu D., Chen X., Zhang T., Zhang L., Yi Y.* Current and emerging biomarkers of cell death in human disease. Biomark. Res. 2014; 2: 2. DOI: 10.1155/2014/690103.

18. Wei H., Wang H., Wang G., Qu L., Jiang L., Dai S. Structures of p53/BCL-2 complex suggest a mechanism for p53 to antagonize BCL-2 activity. Nat. Commun. 2023; 14: 40087. DOI: 10.1038/s41467-023-40087-2.
19. Бажанова Е.Д., Козлов А.А. Роль апоптоз-ассоциированных белков p53 и Bcl-2 в патогенезе заболеваний нервной системы. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2024; 60 (4): 331–345. DOI: 10.31857/S0044452924040019.
20. Cain J.E., Di Giovanni V., Smeeton J., Rosenblum N.D. Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment. Pediatr. Res. 2010; 68 (2): 91–98.

Поступила в редакцию 26.03.2025; принята 12.05.2025.

Авторский коллектив

Ланичева Альбина Хамитовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 435008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail: lanichevaa@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0550-2760>.

Валеева Рената Руслановна – студентка, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». 4350008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3. e-mail: valeeva_renata_02@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5189-6801>.

Семченко Валерий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина». 644008, Россия, г. Омск, Институтская площадь, 1; e-mail: ivm_omgau_gistology@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8933-9618>.

Образец цитирования

Ланичева А.Х., Р.Р. Валеева, Семченко В.В. Иммуногистохимическая верификация экспрессии p53 и bcl-2 в гепатоцитах печени крыс после механической травмы бедра. Ульяновский медико-биологический журнал. 2025; 2: 141–149. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-141-149.

IMMUNOHISTOCHEMICAL VERIFICATION OF P53 AND BCL-2 EXPRESSION IN RAT LIVER HEPATOCYTES AFTER MECHANICAL THIGH INJURY

A.Kh. Lanicheva ¹, R.R. Valeeva ¹, V.V. Semchenko ²

¹ Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia;

² Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin, Omsk, Russia

Mechanical impacts on a limb segment can lead to metabolic disorders in the affected organs and tissues, resulting in the development of endogenous intoxication and circulatory-hypoxic damage. The liver is one of the first to react to the dyscrasia caused by intoxication, due to an increase in the concentration of inflammation mediators and cytokines after mechanical limb injuries or burns.

The aim of the study is to determine the dynamics of bcl-2 and p53 expression in rat liver hepatocytes after mechanical thigh injury.

Materials and Methods. The study was performed on white male rats weighing 180–200 g, which were subjected to a mechanical force that replicates the impact of a 5.6 mm bullet.

Liver sampling was performed under ether anesthesia by decapitation. An immunohistochemical method for verifying apoptosis (p53) and antiapoptosis (bcl-2) was used using labeled monoclonal antibodies with Mayer's hematoxylin nuclei staining. Statistica v. 7.0 program (StatSoftInc, USA) was used for statistical analysis.

Results. Maximum p53 expression is observed in the central and intermediate zones of the liver lobule seven days after the injury, while maximum bcl-2 expression is observed in all zones of the liver lobule one day after the injury. Thus, the early post-traumatic period is characterized by liver cell apoptosis. Then anti-apoptosis mechanisms are activated. After 14 days, p53 and bcl-2 expression gradually approaches the

control values, indicating dynamic adaptation of the liver to limb injury and subsequent restoration of its cellular composition.

Key words: mechanical trauma, hepatocyte, bcl-2, p53.

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

Author contributions

Research concept and design: Lanicheva A.Kh., Semchenko V.V.

Literature search, participation in the study, data processing: Lanicheva A.Kh., Valeeva R.R.

Statistical data processing: Lanicheva A.Kh., Valeeva R.R.

Data analysis and interpretation: Lanicheva A.Kh., Semchenko V.V., Valeeva R.R.

Text writing and editing: Lanicheva A.Kh., Valeeva R.R.

References

1. Gómez-Lechón M.J., Tolosa L., Conde I., Donato M.T. Liver physiology: metabolism and detoxification. In: McManus L.M., Mitchell R.N., eds. *Pathobiology of Human Disease*. San Diego: Academic Press; 2014: 1770–1782.
2. Kuznetsova T.A., Andryukov B.G., Polovov S.F., Gazha A.K. Sovremennye aspekty immunopatogeneza ozhogovoy travmy i immuno-biokhimicheskie markery ranozazhivleniya [Modern aspects of burn injury immunopathogenesis and immuno-biochemical markers of wound healing]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2022; 67 (8): 451–457 (in Russian).
3. Mongolov Kh.P., Plekhanov A.N. Vzaimosvyaz' apoptoza i regeneratsii pecheni pri pechenochnoy nedostatochnosti posle chastichnoy gepatektomii v eksperimente [Interrelation of apoptosis and hepatic regeneration at hepatic insufficiency after partial hepatectomy in experiment]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2009; 3 (67): 203–206 (in Russian).
4. Andreev A.A., Ostroushko A.P., Laptieva A.Yu., Glukhov A.A. Reparativnaya regeneratsiya pecheni posle segmentarnoy rezeksii [Reparative liver regeneration after segmental resection]. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 18 (5-6): 183–190. DOI: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.183-190. Available at: <https://aspvestnik.ru/2410-3764/article/view/25333> (accessed: April 15, 2025) (in Russian).
5. Vitale I., Pietrocola F., Guilbaud E., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D. Apoptotic cell death in disease – Current understanding of the NCCD 2023. *Cell Death Differ*. 2023; 30 (9): 1614–1656.
6. Kale J., Osterlund E.J., Andrews D.W. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. *Cell Death Differ*. 2018; 25 (1): 65–80. DOI: 10.1038/cdd.2017.186.
7. Bortolin J.A., Quintana H.T., Tomé T.C., Ribeiro F.A., Ribeiro D.A., de Oliveira F. Burn injury induces histopathological changes and cell proliferation in liver of rats. *World J Hepatol*. 2016; 8 (6): 322–330. DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.322.
8. Hemann M.T., Lowe S.W. The p53-Bcl-2 connection. *Cell Death Differ*. 2006; 13 (7): 1101–1109.
9. Lanicheva A.Kh., Semchenko V.V., Murzabaev Kh.Kh., Imaeva A.K. *Patent RF № 2807925*; 2023 (in Russian).
10. Khal'zova M.S. *Gepatoprotektornaya aktivnost' preparatov pri toksicheskom porazhenii pecheni i ikh vliyanie na ekspressiyu Bcl-2 i drugie molekuly apoptoza* [Hepatoprotective drug activity in toxic liver damage and medication effect on Bcl-2 and other apoptotic molecule expression]: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2018. Available at: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/6b5/KHalzova-12.10.18.pdf> (accessed: April 15, 2025) (in Russian).
11. Zhang X., Du J., Liu W., Yang Q., Huang Y., Zhang J. JIB 04 induces cell apoptosis via activation of the p53/Bcl-2/caspase pathway in MHCC97H and HepG2 cells. *Oncol. Rep*. 2018; 40 (4): 2206–2214. DOI: 10.3892/or.2018.6737.
12. Jeschke M.G., Mlcak R.P., Finnerty C.C., Herndon D.N. Regulation of hepatic apoptosis and proliferation in burned mice by NF-κB. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2001; 280 (6): G1321–G1329.
13. Zhurakovskiy I.P., Bikhteva M.V., Arkhipov S.A., Pustovetova M.G., Kunts T.A., Marinkin O.I. Izmeneniya ekspressii belkov semeystva BCL-2 v pecheni krys i uroven' tsitokinov v syvorotke krovi pri

- persistentsii bakterial'noy infektsii [Changes in BCL-2 protein family expression in the rat liver and the serum cytokine level at persisting bacterial infection]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2012; 2 (131): 84–88 (in Russian).
14. Cheng Q., Chen J. The phenotype of MDM2 auto-degradation after DNA damage is due to epitope masking by phosphorylation. *Mol. Biol. Cell*. 2011; 22 (17): 2782–2791.
 15. Fil'chenkov A.A. Kaspazy: regulatory apoptoza i drugikh kletochnykh funktsiy [Caspases as regulators of apoptosis and other cell functions]. *Biokhimiya*. 2003; 68 (4): 453–466 (in Russian).
 16. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 2007; 35 (4): 495–516. DOI: 10.1080/01926230701320337.
 17. Li K., Wu D., Chen X., Zhang T., Zhang L., Yi Y. Current and emerging biomarkers of cell death in human disease. *Biomark. Res.* 2014; 2: 2. DOI: 10.1155/2014/690103.
 18. Wei H., Wang H., Wang G., Qu L., Jiang L., Dai S. Structures of p53/BCL-2 complex suggest a mechanism for p53 to antagonize BCL-2 activity. *Nat. Commun.* 2023; 14: 40087. DOI: 10.1038/s41467-023-40087-2.
 19. Bazhanova E.D., Kozlov A.A. Rol' apoptoz-assotsirovannykh belkov p53 i Bcl-2 v patogeneze zabolevaniy nervnoy sistemy [Role of apoptosis-related proteins P53 and Bcl-2 in the pathogenesis of nervous system diseases]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2024; 60 (4): 331–345. DOI: 10.31857/S0044452924040019 (in Russian).
 20. Cain J.E., Di Giovanni V., Smeeton J., Rosenblum N.D. Genetics of renal hypoplasia: insights into the mechanisms controlling nephron endowment. *Pediatr. Res.* 2010; 68 (2): 91–98.

Received March 26, 2025; accepted May 12, 2025.

Information about the authors

Lanicheva Al'bina Khamitovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Histology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 435008, Russia, Ufa, Lenin St., 3; e-mail: lanichevaa@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0550-2760>.

Valeeva Renata Ruslanovna, Student, Bashkir State Medical University. 435008, Russia, Ufa, Lenin St., 3; e-mail: valeeva_renata_02@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5189-6801>.

Semchenko Valeriy Vasil'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Histology, Anatomy, Histology, Physiology and Pathological Anatomy, Omsk State Agrarian University named after P.A. Stoly-pin. 644008, Russia, Omsk, Institutskaya Sq., 1; e-mail: ivm_omgau_gistology@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8933-9618>.

For citation

Lanicheva A.Kh., R.R. Valeeva, Semchenko V.V. Immunogistokhimicheskaya verifikatsiya ekspressii p53 i bcl-2 v gepatotsitakh pecheni krys posle mekhanicheskoy travmy bedra [Immunohistochemical verification of p53 and bcl-2 expression in rat liver hepatocytes after mechanical thigh injury]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2025; 2: 141–149. DOI: 10.34014/2227-1848-2025-2-141-149 (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 научным специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.15. Экология (биологические науки), 1.5.15. Экология (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 1.5.24. Нейробиология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.24. Неврология (медицинские науки).

2. Учредителем Редакции является федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет». Финансирование деятельности Редакции осуществляется Учредителем. Поддержку деятельности Редакции оказывает

Передовая инженерная школа «ФармИнжиниринг» ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

3. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

4. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

5. 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).

6. 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.

7. 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

<https://medbio.ulsu.ru/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, Ульяновская обл., г. Ульяновск, ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3, каб. 225,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 37-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru