

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**  
**PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL**



# **ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ**

## **HEALTH AND ECOLOGY ISSUES**

ISSN 2220-0967 (Print)  
ISSN 2708-6011 (Online)

**3**  
**2021**  
**TOM (VOL.) 18**





## **УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

*Для последних десятилетий стало характерным ускорение темпов развития медицинской науки. Современные исследования открывают все более тонкие механизмы патогенеза заболеваний, на основании чего разрабатываются и внедряются в практику новейшие молекулярные, био- и нанотехнологии, обеспечивается доступность и качество оказания медицинской помощи.*

*Изменения современного мира влияют на структуру заболеваемости. Инфекция COVID-19, охватившая всю планету, поставила перед человечеством небывалый вызов, позволивший консолидировать медицинскую общественность всего мира. В фантастически короткие сроки были созданы вакцины и тест-системы, разработаны и внедрены эффективные алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации, отработана система мобилизации ресурсов здравоохранения.*

*Такие результаты были бы недостижимы без глубоких научных исследований, строящихся на принципах доказательной и пациент-ориентированной медицины, международного научного сотрудничества. Медицинская наука становится передовым рубежом в борьбе за обеспечение продолжительности жизни, нивелирование негативных последствий различных заболеваний, эффективности лечебных мероприятий, профилактики развития многих расстройств.*

*Важнейшую роль играет своевременность и широта внедрения современных научных медицинских технологий в повседневную врачебную практику, что невозможно обеспечить без доступных и актуальных информационных ресурсов, и, самое главное, без персонального желания работать над повышением уровня знаний и практических навыков.*

*Наш журнал «Проблемы здоровья и экологии» преподнесет вам достижения белорусской и мировой медицинской науки, результаты научных исследований в различных областях медицины, практический опыт и особенности внедрения новых медицинских технологий в клиническую практику, познакомит с обзорами современной научной медицинской литературы, лекциями ведущих специалистов, интересными случаями из клинической практики.*

*Мы ценим вашу приверженность журналу, ценим каждую статью, направленную в адрес редакции, надеемся, что в текущем году наше сотрудничество будет еще более плодотворным и взаимовыгодным.*

С УВАЖЕНИЕМ,  
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,  
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

И. О. СТОМА



Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь



# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

## Problemy zdorovâ i èkologii

### Научно-практический рецензируемый журнал

### Том 18, № 3, 2021

#### Учредитель и издатель:

учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет»  
ул. Ланге, 5. г. Гомель,  
246000, Республика Беларусь

#### «Проблемы здоровья и экологии»

научно-практический  
рецензируемый журнал.  
Основан в 2004 году  
Выходит 4 раза в год  
№ 3 (69) июль – сентябрь, 2021

Журнал включен в международные  
базы: РИНЦ, Google Scholar, ROAD,  
Research4life, Ulrich's, WorldCat

Входит в Перечень научных изданий  
Республики Беларусь для опублико-  
вания результатов диссертационных  
исследований  
(приказ ВАК от 01.04.2014 № 94,  
в редакции приказа ВАК 16.012.2021 № 36).

Свидетельство о государственной  
регистрации средств массовой  
информации № 1241 от 08.02.2010,  
выданное Министерством инфор-  
мации Республики Беларусь;  
ЛП № 02330/441 от 04.12.2013

Форма отправки статей  
и правила для авторов  
размещены на сайте:  
<https://journal.gsmu.by>

#### Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, г. Гомель, 246000  
Республика Беларусь  
тел.: +375 232 35-97-08;  
+375 232 35-97-55;  
E-mail: [journal@gsmu.by](mailto:journal@gsmu.by)

Координатор Е.В. Гарельская  
Секретарь В.П. Шербина  
Технический редактор Н.В. Веремеевко  
Редактор Т.А. Соколова  
Корректор Т.Ф. Руминская  
Редактор-библиограф С.Н. Стаховцова  
Верстка, дизайн Ж.И. Цырыкова  
Переводчик М.В. Петренко  
Web-сайт С.П. Кокотов

#### Подписка:

Беларусь (РУП «Белпочта»)

00550 — для индивидуальных подписчиков  
005502 — для организаций

#### Российская Федерация

ООО «Прессинформ»

электронный каталог высылается по запросу  
e-mail: [podpiska@crp.spb.ru](mailto:podpiska@crp.spb.ru)

ООО «Екатеринбург-ОПТ»

(филиал ГК "Урал-Пресс")  
подписной индекс — 012744  
подписку можно оформить через интернет-  
магазин

Украина (ГП «Пресса»)

подписной индекс — 00550.

Цена свободная

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

**Игорь Олегович Стома**, д.м.н., доцент,  
ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет»  
(Гомель, Беларусь)

#### Заместитель главного редактора:

**Т.М. Шаршакова**, д.м.н., профессор (Гомель, Беларусь)

#### Почетный научный редактор:

**А.Н. Лызинов**, д.м.н., профессор (Гомель, Беларусь)

#### Председатель редакционной коллегии:

**Е.В. Воропаев**, к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь)

#### Ответственный секретарь:

**В.А. Подоляко**, к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**С.А. Анашкина**, к.б.н., доцент, (Гомель); **В.В. Аничкин**, д.м.н., профессор, (Гомель); **О.Ю. Баранов**, д.б.н., доцент, (Гомель); **В.Н. Беляковский**, д.м.н., профессор, (Гомель); **В.В. Берещенко**, к.м.н., доцент, (Гомель); **В.Н. Бортоновский**, к.м.н., доцент, (Гомель); **И.В. Буйневич**, к.м.н., доцент, (Гомель); **И. Варью**, MD, PhD, MPH, CHES (Будапешт, Венгрия); **Ю.М. Ганин**, д.м.н., профессор, (Минск); **Н.В. Галниовская**, д.м.н., профессор, (Гомель); **Л.В. Дравица**, к.м.н., доцент, (Гомель); **З.А. Дундаров**, д.м.н., профессор, (Гомель); **В.Н. Жданович**, к.м.н., доцент, (Гомель); **А.И. Зарянкина**, к.м.н., доцент, (Гомель); **Т.Н. Захаренкова**, к.м.н., доцент, (Гомель); **А.А. Каалнин**, д.м.н., доцент, (Гомель); **М.А. Капаан**, к.м.н., (Гомель); **И.А. Карпов**, д.м.н., профессор, (Минск); **Е.Л. Красавцев**, д.м.н., доцент, (Гомель); **Ацуси Кумаган**, MD, PhD, (Тиба, Япония); **Б.К. Кузнецов**, к.б.н., доцент, (Гомель); **В.Я. Латышева**, д.м.н., профессор, (Гомель); **А.А. Лызинов**, д.м.н., профессор, (Гомель); **Е.Г. Мааева**, к.м.н., доцент, (Гомель); **Л.А. Мартемьянова**, к.м.н., доцент, (Гомель); **В.А. Мельник**, д.б.н., доцент, (Гомель); **С.Б. Мельнов**, д.б.н., профессор, (Минск); **И.В. Михайлов**, к.м.н., доцент, (Гомель); **Е.И. Михайлова**, д.м.н., профессор, (Гомель); **В.М. Мицура**, д.м.н., доцент, (Гомель); **Э.А. Надыров**, к.м.н., доцент, (Гомель); **И.В. Назаренко**, к.м.н., (Гомель); **И.А. Никитина**, к.б.н., (Гомель); **И.А. Новикова**, д.м.н., профессор, (Гомель); **Э.С. Питкевич**, д.м.н., профессор, (Витебск); **Э.Н. Платошкин**, к.м.н., доцент, (Гомель); **В.В. Потенко**, д.б.н., доцент, (Гомель); **А.А. Призенцов**, к.м.н., доцент, (Гомель); **А.А. Пыко**, к.м.н. (Стокгольм, Швеция); **Д.Д. Редько**, к.м.н., доцент, (Гомель); **Д.П. Сааивончик**, д.м.н., доцент, (Гомель); **Н.И. Симченко**, д.м.н., доцент, (Гомель); **И.М. Сквиря**, д.м.н., доцент, (Гомель); **А.Г. Скуратов**, к.м.н., доцент, (Гомель); **Н.Ф. Сорока**, д.м.н., профессор, (Минск); **М.Н. Стародубцева**, д.б.н., доцент, (Гомель); **А.Н. Стожаров**, д.б.н., профессор, (Минск); **А.В. Сукало**, академик НАН РБ, д.м.н., профессор, (Минск); **Д.В. Тапальский**, д.м.н., доцент, (Гомель); **Т.С. Угольник**, к.м.н., доцент, (Гомель); **Н.Н. Усова**, к.м.н., доцент, (Гомель); **В.А. Филонюк**, к.м.н., доцент, (Минск); **Ю.М. Чернякова**, д.м.н., доцент, (Гомель); **И.Д. Шляга**, к.м.н., доцент, (Гомель)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Ю.В. Белов**, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **Е.Л. Богдан** (Минск, Беларусь); **С.Б. Вольф**, д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь); **А.В. Воробей**, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); **М.А. Герасименко**, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); **С.В. Жаворонок**, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); **Н. Комодо**, MD, PhD, профессор (Флоренция, Италия); **Е.Н. Кроткова**, к.м.н., доцент (Гродно, Беларусь); **Н.Н. Куденьчук** (Гомель, Беларусь); **В.А. Лазаренко**, д.м.н., профессор (Курск, Россия); **Н.К. Мышкин**, академик НАН РБ, д.т.н., профессор (Гомель, Беларусь); **С.С. Осочук**, д.м.н., доцент (Витебск, Беларусь); **Д.А. Пиневиц** (Минск, Беларусь); **В.А. Решетников**, д.м.н., профессор (Москва, Россия); **А.В. Рожко**, д.м.н., доцент (Гомель, Беларусь); **С.П. Рубникович**, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); **Д.Ю. Рузанов**, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); **Н.С. Сердюченко**, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); **В.А. Снежицкий**, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь); **Н. Такамура**, MD, PhD, профессор (Нагасаки, Япония); **И.А. Тарабан**, д.м.н., профессор (Харьков, Украина); **С.И. Третьяк**, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор, (Минск, Беларусь); **Г.Э. Уллубекова**, д.м.н. (Москва, Россия); **И.А. Чешик**, к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь); **С.А. Чижик**, академик НАН РБ, д.т.н., профессор (Минск, Беларусь); **А.Н. Чуканов**, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); **А.Т. Щастный**, д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь); **С. Ямасита**, MD, PhD, профессор (Фукусима, Япония)

Ministry of Health  
of the Republic of Belarus



# HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Peer-reviewed scientific and practical journal

Vol. 18, No 3, 2021

## Founder and publisher

educational institution  
«Gomel State Medical University»  
5 Lange Street, Gomel,  
246000, Republic of Belarus

## «Health and Ecology Issues»

is a quarterly peer-reviewed  
scientific and practical journal  
Founded in 2004

№ 3 (69) July-September 2021

The journal is indexed in the  
international databases: RSCI, Google  
Scholar, ROAD, Research4life, Ulrich s,  
WorldCat

The journal is included in the List of  
Journals for Publication of the Results of  
Dissertation Research in the Republic of  
Belarus (Order of the Higher Attestation  
Commission of the Republic of Belarus  
dated 01.04.2014 No.94, as revised  
by the Order of the Higher Attestation  
Commission dated 16.01.2021 No.36)

Certificate on state registration of mass  
media No.1241 dated 08.02.2010, issued  
by the Ministry of Information of the  
Republic of Belarus; PL No.02330/441  
dated 04.12.2013

Article submission format and  
guidelines for authors  
can be found on the site  
[www.journal.gsmu.by](http://www.journal.gsmu.by)

## Editorial office address:

5 Lange Street, Gomel, 246000  
Republic of Belarus  
Tel.: +375 232 35-97-08;  
+375 232 35-97-55;  
E-mail: [journal@gsmu.by](mailto:journal@gsmu.by)

Coordinator E.V. Garelskaya  
Secretary V.P. Shcherbina  
Technical editor N.V. Veremeyenko  
Editor T.A. Sokolova  
Proofreader T.F. Rulinskaia  
Editor-bibliographer S.N. Stakhovtsova  
Layout, design Zh.I. Tsyrykova  
Translation M.V. Petrenko  
Web-site S.P. Kokotov

## Subscription:

**Belarus (RUE «Belpochta»)**

**00550** — for individual subscribers

**005502** — for organizations

## Russian Federation

### LLC «Pressinform»

electronic catalogue is sent upon request,  
email: [podpiska@crp.spb.ru](mailto:podpiska@crp.spb.ru)

**LLC «Yekaterinburg-OPT»** (branch of the  
Ural-Press Group of Companies)  
subscription index — **012744**

subscription may be made through the  
online-store

### Ukraine (SE «Presa»)

subscription index — **00550**

## Free price

## EDITOR-IN-CHIEF:

**Igor O. Stoma**, DMedSc, Associate Professor  
Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

## Deputy Editor-in-Chief:

**Tamara M. Sharshakova**, DMedSc, Professor (Gomel, Belarus)

## Honorary scientific editor:

**Anatoly N. Lyzikov**, DMedSc, Professor (Gomel, Belarus)

## Chair of the editorial board:

**Evgeniy V. Voropaev**, PhD (Med), Associate Professor (Gomel, Belarus)

## Executive secretary:

**Vyacheslav A. Podolyako**, PhD (Med), Associate Professor (Gomel, Belarus)

## EDITORIAL BOARD:

**S.A. Anashkina**, PhD (Biol), Assoc. Prof. (Gomel); **V.V. Anichkin**, DMedSc, Prof. (Gomel); **O. Yu. Baranov**, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); **V.N. Beliakouski**, DMedSc, Prof. (Gomel); **V.V. Bereshchenko**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **V.N. Bortnovsky**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **I.V. Buinevich**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **Imre Varjú**, MD, PhD, MPH, CHES (Budapest, Hungary); **Yu.M. Gain**, DMedSc, Prof. (Minsk); **N.V. Halinousekaya**, DMedSc, Prof. (Gomel); **L.V. Dravitsa**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **Z.A. Dundarov**, DMedSc, Prof. (Gomel); **V.N. Zhdanovich**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **A.I. Zariankina**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **T.N. Zakharenkova**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **A.L. Kalinin**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **M. L. Kaplan**, PhD (Med); **I.A. Karpov**, DMedSc, Prof. (Minsk); **E.L. Krasavtsev**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **Atsushi Kumagai**, MD, PhD (Chiba-city, Japan); **B.K. Kuznetsov**, PhD (Biol), Assoc. Prof. (Gomel); **V.Ya. Latysheva**, DMedSc, Prof. (Gomel); **A.A. Lyzikov**, DMedSc, Prof. (Gomel); **E.G. Malaeva**, PhD (Med), Prof. (Gomel); **L.A. Martsemanova**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **S.B. Melnov**, DBiolSc, Prof. (Minsk); **I.V. Mikhailov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **E.I. Mikhailova**, DMedSc, Prof. (Gomel); **V. M. Mitsura**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **E.A. Nadyrov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **I.V. Nazarenko**, PhD (Med) (Gomel); **I.A. Nikitina**, PhD (Biol) (Gomel); **I.A. Novikova**, DMedSc, Prof. (Gomel); **E.S. Pitkevich**, DMedSc, Prof. (Vitebsk); **E.N. Platoshkin**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **V.V. Potenko**, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); **A. A. Prisentsov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **A.A. Pyko**, MD, PhD (Stockholm, Sweden); **D.D. Radzko**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **D.P. Salivonchyk**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **N.I. Simchenko**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **I.M. Skvira**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **A.G. Skuratov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **N.F. Soroka**, DMedSc, Prof. (Minsk); **M.N. Starodubtseva**, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); **A.N. Stojarov**, DBiolSc, Prof. (Minsk); **A.V. Sukalo**, DMedSc, Prof., Acad. NAS B (Minsk); **D.V. Tapalski**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **T.S. Uholnik**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **N.N. Usava**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **V.A. Filanyuk**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **Yu.M. Cherniakova**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **I.D. Shlyaga**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel)

## EDITORIAL ADVISORY BOARD:

**Yu.V. Belov**, DMedSc, Acad. RAS, Prof. (Moscow, Russia); **E.V. Bogdan** (Minsk); **S.B. Wolf**, DMedSc, Prof. (Grodno); **A.V. Varabei**, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); **M.A. Gerasimenko**, DMedSc, Prof. (Minsk); **S.V. Zhavoronok**, DMedSc, Prof. (Minsk); **Nicola Comodo**, MD, PhD, Full Prof. (Florence, Italy); **E.N. Krotkova**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Grodno); **N.N. Kudenchuk** (Gomel); **V.A. Lazarenko**, DMedSc, Prof. (Kursk, Russia); **N.K. Myshkin**, DTechSc, Prof., Acad. NAS B (Gomel); **S.S. Osochuk**, DMedSc, Prof. (Vitebsk); **D.L. Pinevich** (Minsk); **V.A. Reshetnikov**, DMedSc, Prof. (Moscow, Russia); **A.V. Razhko**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **S.P. Rubnikovich**, DMedSc, Prof. (Minsk); **D.Yu. Ruzanov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); **N. S. Serdyuchenko**, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); **V.A. Snezhitskiy**, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Grodno); **Noboru Takamura**, MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan); **I.A. Taraban**, DMedSc, Prof. (Kharkov, Ukraine); **S.I. Tretyak**, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); **G.E. Ulumbekova**, DMedSc (Moscow, Russia); **I.A. Cheshik**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **S.A. Chizhik**, DTechSc, Acad. NAS B (Minsk); **A.N. Chukanov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); **A.T. Shchastniy**, DMedSc, Prof. (Vitebsk); **Shunichi Yamashita**, MD, PhD, Prof. (Fukushima, Japan)



## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Е. Г. Малаева**

Инфекции мочевыводящих путей и микробиота.....5

**Е. Н. Щербакова**

Выделение групп суицидального риска в целях организации оказания медицинской помощи этой категории населения ..... 15

**С. А. Костюк, С. В. Давидовский,****Д. Д. Костюк, О. С. Полуян**

Генетический контроль предрасположенности к суициду и агрессивному поведению .....23

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**В. В. Римашевский, И. И. Канус,****В. Э. Олецкий**

Повышение эффективности спинальной анестезии при операции кесарева сечения у беременных с сахарным диабетом ..... 33

**В. Е. Бандель, Е. И. Михайлова**

Психическое здоровье и качество жизни у пациентов с язвенным колитом..... 42

**О. Л. Никифорова, Н. В. Галиновская,****П. Н. Ковальчук**

Аналитическая оценка стационарного ведения пациентов с инфекцией COVID-19..... 47

**К. А. Мурашко, А. М. Юрковский**

Окклюзия вены, прилежащей к метастазу колоректального рака в печени, как способ повышения радикальности чрескожной радиочастотной термоабляции..... 57

**Г. В. Дивович**

Рациональный выбор способа лечения при рецидивирующей косолапости..... 64

**Т. Н. Захаренкова, Е. А. Лашкевич,****Е. А. Лакудас**

Факторы риска внутриутробной инфекции новорожденного у беременных с урогенитальной инфекцией..... 72

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

**А. А. Казуцик, Е. С. Петрова,****А. И. Савицкий, Д. Б. Куликович**

Оценка параметров импульсных сигналов, применяемых в электростимуляции, с использованием новой экспериментальной установки в курсе медицинской и биологической физики .....80

**В. В. Берещенко, А. Н. Лызинов**

Показатели метаболизма соединительной ткани, их взаимозависимости у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки..... 86

**Э. А. Надыров, В. И. Николаев,****С.И. Кириленко, В. В. Рожин,****Н. Г. Мальцева, Н. Н. Веялкина,****М. С. Войсаров, И. А. Войсарова**

Морфологическая и рентгенологическая характеристика регенерации костной ткани в эксперименте ..... 94

**И. А. Челнокова, А. Н. Шклярова,****Е. В. Цуканова, И. А. Никитина,****М. Н. Стародубцева**

Влияние рентгеновского излучения на наномеханические свойства поверхности эритроцитов крыс при гиперхолестеринемии..... 105

**А. Г. Скуратов, А. Н. Лызинов,****А. С. Шафорост, А. А. Зятков,****Н. М. Голубых**

Определение активности изоформ пируваткиназы в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени ..... 116

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

**Л. Н. Лаптиева, Е. И. Рублевская**

Особенности симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей..... 124

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**Е. В. Чеченкова, И. И. Саванович**

Дисфагия у детей: клинический случай эозинофильного эзофагита.....132

**А. М. Юрковский, Л. А. Порошина,****С. А. Ачинович**

Ограниченная склеродермия: сонографический паттерн в стадию эритемы/отека..... 137

**Г. В. Тищенко, А. И. Шалыга, И. А. Тищенко**

Экстрагонадная медиастинальная герминативно-клеточная опухоль ..... 144

**Е. С. Ядченко, И. Д. Шляга,****Д. Д. Редько, А. В. Новик**

Осложненная аневризальная костная киста околоносовых пазух у ребенка 9 лет ..... 152

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Е. В. Воропаев, И. О. Стома, Д. В. Тапальский**

Опыт использования современных геномных технологий для изучения микроорганизмов и их сообществ ..... 159

**Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин, Е. В. Воропаев**

Значение определения GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом..... 168

Информация о конференции «Интеграция медицинского образования и перспективы научных исследований Гомельского государственного медицинского университета и секции междисциплинарных проблем науки и образования Российской академии естественных наук» ..... 175

## CONTENTS

### REVIEWS AND LECTURES

**Ekaterina G. Malaeva**  
Urinary tract infections and microbiota..... 5

**Katsiaryna N. Shcharbakova**  
Determination of suicide risk groups for the purpose of the organization of medical assistance to this segment of the population .... 15

**S. A. Kostjuk, S. V. Davidouskij, D. D. Kostjuk, O. S. Poluyan**  
Genetic control of the predisposition to suicide and aggressive behavior ..... 23

### CLINICAL MEDICINE

**Uladzislau V. Rymasheuski, Ivan I. Kanus, Valery E. Aletski**  
Increasing the efficiency of spinal anesthesia in a cesarean section in pregnant women with diabetes mellitus ..... 33

**Vitalina E. Bandel, Elena I. Mikhailova**  
Mental health and quality of life in patients with ulcerative colitis..... 42

**Olga L. Nikiforova, Natalya V. Galinovskaya, Peter N. Kovalchuk**  
Analytical assessment of hospital management of patients with COVID-19 ..... 47

**Konstantin L. Murashko, Aliaxei M. Yurkovskiy**  
Occlusion of the vein adjacent to colorectal cancer liver metastasis as a way to increase the radicality of percutaneous radiofrequency thermal ablation ..... 57

**Gennady V. Divovich**  
Rational selection of treatment methods in recurrent clubfoot..... 64

**Tatiana N. Zakharenkova, Elena L. Lashkevich, Elena L. Lakudas**  
Risk factors for neonatal intrauterine infection in pregnant women with urogenital infection.... 72

### EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

**Alexander L. Kazushchyk, Elena S. Petrova, Alexander I. Savitsky, Dmitry B. Kulikovich**  
Evaluation of the parameters of pulse signals applied in electrical stimulation using a new experimental device in the course of Medical and Biological Physics..... 80

**Valentin V. Bereshchenko, Anatoly N. Lyzikov**  
Indices of connective tissue metabolism, their interconnection in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias ..... 87

**Eldar A. Nadyrov, Vladimir I. Nikolaev, Sergey I. Kirilenko, Vladimir V. Rozhin, Natalia G. Maltseva, Natalia N. Veyalkina, Maxim S. Voisarov, Irina A. Voisarova**  
Morphological and radiological characteristics of experimental bone tissue regeneration ..... 94

**Irina A. Chelnokova, Nastassia M. Shkliarava, Ilena U. Tsukanava, Irina A. Nikitina, Maria N. Starodubtseva**  
Effect of X-ray radiation on the nanomechanical properties of the erythrocyte surface of rats on a high-cholesterol diet..... 105

**Alexander G. Skuratov, Anatoly N. Lyzikov, Alexander S. Shaforost, Alexey A. Zyatskov, Nadezhda M. Golubykh**  
Determination of the activity of pyruvate kinase isoforms in normal conditions, in toxic liver damage and during the process of its regeneration ..... 116

### PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

**Ludmila N. Laptieva, Ekaterina I. Rublevskaya**  
Features of simulation-based learning in students of medical colleges ..... 124

### CLINICAL CASES

**Elena V. Chachankova, Irina I. Savanovich**  
Dysphagia in children: a clinical case of eosinophilic esophagitis ..... 132

**Alexei M. Yurkovskiy, Larysa A. Paroshyna, Sergei L. Achinovich**  
Limited scleroderma: sonographic pattern in the stage of erythema/edema..... 137

**Grigorii V. Tishchenko, Alina I. Shalyga, Iryna A. Tsishchanka**  
Extragenital mediastinal germ cell tumor ..... 144

**Ekaterina S. Yadchenko, Irina D. Shlyaga, Dzmitry D. Radzko, Andrei V. Novik**  
Complicated aneurysmal bone cyst of the paranasal sinuses in a 9-year-old child..... 152

### NEW TECHNOLOGIES

**Evgenii V. Voropaeu, Igor O. Stoma, Dmitry V. Tapalski**  
Experience of using modern genomic technologies to study microorganisms and their communities..... 159

**Yuliya A. Lyzikova, Dmitry A. Zinovkin, Evgenii V. Voropaeu**  
Importance of GPER1, HO-1, HO-2 expression in the endometrium in patients with chronic endometritis ..... 168

Information about the conference "Intergration of medical education and prospects of scientific research of Gomel State Medical University and the Section of Interdisciplinary Problems of Science and Education of the Russian Academy of Natural Sciences" ..... 175



УДК 616.613/.62-022:579.61

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

## Инфекции мочевыводящих путей и микробиота

© Е. Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) представляют значительный практический интерес ввиду широкой распространенности, наличия осложнений в виде генерализации инфекции с развитием сепсиса, рецидивирующего течения, негативных последствий для матери и плода у беременных женщин и связанных с интенсивным применением антибактериальных лекарственных средств в виде развития *Clostridioides difficile*-ассоциированных колитов и антибиотикорезистентности. Подходы к лечению инфекций мочевыводящих путей претерпевают изменения. Если ранее считалось, что моча стерильна и выявление бактериурии приводило к необоснованному назначению антибиотиков, то в настоящее время внедрение новых методов исследования мочи доказало обратное: бессимптомная бактериурия представляет собой фракцию микробиоты, в норме заселяющую мочевые пути и выполняющую протективную роль. Новые знания привели к пониманию негативного влияния антибактериальных лекарственных средств на состав и видовое разнообразие микроорганизмов мочевыводящих путей, генитального тракта, кишечника, переосмыслению подходов и показаний к их назначению и поиску альтернативных методов лечения пациента путем модификации диеты, назначения пре-, про-, синбиотиков, синтетической микробиоты, вакцин, бактериофагов, трансплантации микробиома.

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, микробиом, микробиота, уробиом.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):5–14. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

## Urinary tract infections and microbiota

© Ekaterina G. Malaeva

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are of considerable practical interest due to their high prevalence, presence of complications in the form of generalized infection with the development of sepsis, relapsing course, negative effects on the mother and fetus in pregnant women associated with the intensive use of antibacterial drugs leading to the development of *Clostridioides difficile*-associated colitis and antibiotic resistance. The approaches to the treatment of urinary tract infections are undergoing changes. If earlier it was believed that urine is sterile and the detection of bacteriuria led to an unjustified prescription of antibiotics, then now the introduction of new methods of urine testing has proved the opposite — asymptomatic bacteriuria is a fraction of the microbiota which normally inhabits the urinary tract and performs a protective role. New knowledge has led to an understanding of the negative impact of antibacterial drugs on the composition and the species diversity of the microorganisms of the urinary tract, genital tract, intestines, rethinking of approaches and indications for their prescription and search for alternative methods of patient treatment by modifying the diet, prescribing pre-, pro-, synbiotics, synthetic microbiota, vaccines, bacteriophages, microbiome transplantation.

**Keywords:** urinary tract infections, microbiome, microbiota, urobiome.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Malaeva EG. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):5–14. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-1>

## Введение

ИМВП относятся к категории наиболее распространенных бактериальных инфекций, поражая около 150 млн человек в мире ежегодно [1]. Актуальными вопросами являются гипердиагностика ИМВП и необоснованное назначение антибактериальных лекарственных средств, что вносит вклад в растущую проблему резистентности уропатогенов [2, 3]. С внедрением новых методов исследования догма о стерильности мочи разрушилась после выявления микробных сообществ у асимптомных лиц [4]. Классическая микробиология заложила основы изучения микробиоты человека. Однако классические культуральные методы несостоятельны для исследования микробиоты человека. Результаты посевов биологических материалов на среды не отражают реального состава и плотности микроорганизмов. Более того, они вводят в заблуждение некоторых врачей и многих пациентов, следствием чего может быть необоснованное применение антибактериальных и других лекарственных средств [5].

## Инфекции мочевыводящих путей: основные понятия

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов по урологическим инфекциям (2021) признана классификация ИМВП на неосложненные и осложненные в зависимости от риска развития уросепсиса (низкий, высокий). К неосложненным ИМВП относят острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин без известных анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или коморбидных заболеваний. ИМВП относят к категории осложненных у пациентов с заведомо высоким риском осложненного течения — мужчин, беременных женщин, пациентов с анатомическими или функциональными нарушениями мочевыводящих путей, постоянным мочевым катетером, заболеваниями почек и/или другими иммунокомпрометирующими заболеваниями, например сахарным диабетом. Осложненные и неосложненные ИМВП отличаются друг от друга спектром микроорганизмов и особенностями проведения эрадикационного лечения [2].

К неосложненному циститу относится острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин

с отсутствием известных анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или коморбидных заболеваний [2]. Факторами риска развития цистита являются женский пол, ИМВП в анамнезе, сексуальная активность, инфекции влагалища, сахарный диабет, ожирение и генетическая предрасположенность [6].

Необходимо дифференцировать неосложненный цистит от бессимптомной бактериурии, которая рассматривается не как инфекция, а как комменсальная микрофлора, которая не требует лечения и диагностики, за исключением случаев, когда она считается специфическим фактором риска [2].

Бессимптомная бактериурия — рост бактерий в моче, не сопровождающийся симптомами, часто встречается и связан с колонизацией комменсалами. Бессимптомная бактериурия у пациентов без клинических проявлений определяется как концентрация бактерий в средней порции мочи  $\geq 10^5$  КОЕ/мл в двух последовательных анализах у женщин и одном анализе — у мужчин. При катетеризации мужчин и женщин наличие в моче бактерий в титре  $10^2$  КОЕ/мл и выше расценивается как истинная бактериурия. В исследованиях показано, что бессимптомная бактериурия может защищать против суперинфекции с развитием симптоматической ИМВП [1, 2]. Например, при наблюдении за 699 молодыми женщинами с бессимптомной бактериурией в течение 12 месяцев выявлено, что у половины из них, которая получала антибиотики, наблюдался рост симптомных ИМВП [7].

Вследствие этого лечение бессимптомной бактериурии должно быть обоснованным и проводиться с учетом факторов риска и пользы для пациента. Например, лечение бессимптомной бактериурии у беременных женщин улучшает прогноз для матери и плода. Но лечение рецидивирующих ИМВП может нанести вред пациенту за счет эрадикации потенциально полезных штаммов микроорганизмов [2].

К рецидивирующим относят повторные эпизоды неосложненных и/или осложненных ИМВП с частотой, по крайней мере, трех ИМВП в год или двух ИМВП за последние 6 месяцев. Рецидивирующий пиелонефрит требует проведения дополнительных диагностических мероприятий и исключения осложненной ИМВП [2].

Катетер-ассоциированные ИМВП у пациентов с мочевым катетером или катетеризацией мочевыводящих путей в течение 48 ч



перед исследованием являются осложненными, характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью и являются наиболее распространенной причиной вторичных инфекций кровотока [2, 6].

### **Микробиота: основные понятия**

На протяжении последних двух десятилетий микробное сообщество организма — микробиота — признана фундаментальным фактором, определяющим физиологию и патологию человека. Термины «микробиом» и «микробиота» становятся частью лексики практического врача [5, 8].

Микробиом является более обширным понятием, чем микробиота, так как в его состав входят живые микроорганизмы (бактерии, археи, грибы, алгеи, маленькие протисты), фаги, вирусы, плазмиды, мобильные генетические элементы, спектр молекул, синтезируемых микроорганизмами, в том числе их структурные элементы (нуклеиновые кислоты, белки, липиды, полисахариды), метаболиты (сигнальные молекулы, токсины, органические и неорганические молекулы) и молекулы, синтезируемые организмом хозяина. В связи с этим правильнее использовать термин «сообщество бактерий (архей, грибов, вирусов)», чем «бактериом (археом, микобиом, виром)». До настоящего времени нет четкого понимания, принадлежит ли экстрацеллюлярная ДНК, выделенная из мертвых клеток, к микробиому [9].

Микробиота — это совокупность живых организмов (бактерий, археев, грибов, алгеев, маленьких протист). Микробные сообщества — коллекция существующих вместе микроорганизмов [9].

Базовые характеристики микробиоты:

- ядро микробиоты (ключевая микробиота) — постоянные и стабильные участники, на которые не оказывает влияние большинство внешних и внутренних факторов (назначение антибактериальных лекарственных средств, влияние факторов окружающей среды, циркадных ритмов, других) [9, 10]; ядро микробиоты в разных биотопах может отличаться;
- видовое (таксономическое) разнообразие — биоразнообразие, прямо пропорционально устойчивости к негативным факторам окружающей среды [10];
- альфа-разнообразие — разнообразие в одном образце биоматериала, бета-разнообразие — между несколькими образцами [4];
- стабильность — устойчивость микробных сообществ в отношении различного

рода экологических факторов как абиотических, так и биотических, в том числе антропогенных; ключевая микробиота образует стабильные популяции в течение длительных периодов времени — от 1 года до 10 лет и более [10];

- функциональная избыточность — показатель, отражающий метаболический потенциал микробиоты; метаболические пути бактерий различных локализаций остаются практически неизменными [5, 10];
- динамический характер микробиоты [10].

Большинство исследований микробиома основаны на определении последовательности варьируемых областей высококонсервативного гена, кодирующего 16S субъединицу рибосомальной РНК (16S рРНК) микроорганизмов. Результатом секвенирования 16S рРНК микробиоты человека является идентификация бактерий посредством таксономического сопоставления полученных последовательностей с эталонными геномами из международных баз данных, однако секвенирование 16S рРНК не позволяет определять вирусы и грибы и не предоставляет информацию о функции микробиоты. В связи с этим дополнительно используются методы метагеномики с секвенированием полного генома, метатранскриптомики и метаболомики с изучением продуктов метаболизма клеток хозяина и микроорганизмов [5].

Изучение микробиома привело к пониманию, что некоторые органы и системы организма человека, которые считались ранее стерильными (например, плацента, легкие, мочевой пузырь), имеют свой оригинальный набор микроорганизмов, которые взаимодействуют между собой и окружающими клетками хозяина, обеспечивая гомеостаз [4, 9, 11]. С помощью микроорганизмов человек способен выполнять функции, которые не кодируются собственным геномом, такие как защита от инвазивных патогенов, извлечение дополнительной энергии из пищи, синтез ключевых молекул для развития собственных клеток и тканей. Таким образом, микроорганизмы и их метаболиты регулируют многие функции организма человека [10]. Кроме того, микроорганизмы взаимодействуют друг с другом, что влияет на их здоровье, динамику популяций, функциональные способности. Взаимодействия могут носить положительный (мутуализм, синергизм, комменсализм), отрицательный (аменсализм: хищничество, паразитизм, антагонизм, конкуренция) и нейтральный характер. Эти взаимодействия могут осуществ-

вляться между микроорганизмами одного вида или разных видов, родов, семейств, кроме того, между микроорганизмами различной локализации [9].

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является наиболее многочисленной. Микробиота кишечника состоит из бактерий, принадлежащих нескольким сотням различных видов, не все из которых являются идентифицированными, и представлена десятью основными типами (филюмами) бактерий. Типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* являются доминирующими в общей популяции микроорганизмов кишечника. Некоторые исследователи выделяют энтеротипы в зависимости от преобладания одного из бактериальных родов. Однако исследования в рамках Human Microbiome Project показали, что четкая категоризация (кластеризация) микробиоты фактически невозможна и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ [5, 10, 12].

Несмотря на большое количество исследований по изучению здоровой микробиоты, границы между эубиозом и дисбиозом еще не установлены. Однако отмечено, что состав микробиоты у пациентов с дисбиозом варьирует в более широких пределах, чем у здоровых лиц (принцип «Анны Карениной») [9].

Значение кишечной микробиоты в развитии патологических состояний многих органов и систем стало очевидным после открытия осей взаимосвязи «микробиота кишечника — головной мозг», «микробиота кишечника — печень», «микробиота кишечника — легкие», «микробиота кишечника — почки», что сделало кишечник основным органом, отвечающим за здоровье человека [5, 9]. В настоящее время обсуждается роль микроорганизмов кишечника и влагалища в развитии ИМВП [13, 14].

### **Микробиота мочевыводящих путей**

Теория о стерильности мочи и мочевыводящих путей была подвержена сомнению после того, как в 2012 г. из мочевого пузыря бессимптомных женщин впервые была выделена микрофлора, что привело к пересмотру существующих подходов к этиопатогенезу, диагностике, лечению урологических заболеваний [8].

В настоящее время известно, что микробиота мочевыводящих путей представлена более 100 видами микроорганизмов из более 50 родов, плотность микроорганизмов

составляет  $10^3$ – $10^5$ /мл. Для изучения микробиоты этой локализации (биотопа) следует разграничить термины «мочевыводящий тракт», который включает систему органов (почки, мочеточники, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал) для синтеза, транспорта, хранения и выведения мочи, и «урогенитальный тракт», который включает систему органов мочевыводящего тракта и органы репродуктивной системы (вагина, шейка матки, половой член, кожа лобковой области, промежности, вокруг уретры) [10, 13]. Это является принципиально важным для интерпретации полученных результатов при изучении микробиоты, на которые влияют многочисленные факторы:

- способ забора материала: надлобковой пункцией, катетером из мочевого пузыря, путем естественного мочеиспускания, при котором возможна вторичная контаминация мочи микрофлорой репродуктивной системы; в связи с этим термин «генитоуробиом», особенно у женщин, является более корректным [4];
- неравномерное распределение микроорганизмов среди различных отделов мочевых путей;
- циркадные ритмы микробиоты;
- гендерные различия;
- возрастные особенности;
- состав микробиоты кишечника, влагалища (у женщин), возможно, других биотопов ввиду наличия взаимодействия между микробиотой различных локализаций [1, 13];
- наличие у пациента коморбидных заболеваний;
- прием антибактериальных и, возможно, других лекарственных средств;
- характер питания: западный тип с потреблением большого количества красного мяса, полуфабрикатов и обработанных продуктов с высоким содержанием сахаров и жиров приводит к снижению разнообразия микробиоты [5];
- физическая активность;
- факторы внешней среды;
- другие.

Некоторые авторы используют термины «уробиота», «уробиом» для описания микробиоты мочевыводящих путей [4, 11].

Целью изучения уробиома является изучение базовых характеристик — качественного и количественного состава, разнообразия микроорганизмов, доминантных видов, ядра микробиоты. Большинство исследований уробиома здоровых людей выявило наличие микроорганизмов типов *Firmicutes*,



*Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria*, 5 родов — *Lactobacillus, Corynebacterium, Prevotella, Staphylococcus, Streptococcus* [13]. Однако до настоящего времени не представляется возможным идентифицировать ядро уробиоты ввиду большого разнообразия микроорганизмов. Состав уробиома при физиологических и патологических состояниях изучается и, аналогично энтеротипам гастроинтестинального микробиома, некоторыми авторами установлено наличие уротипов. В перспективе представляет интерес изучение уротипов у лиц разной национальности, географического местоположения, в норме и при патологии. Но даже при ограниченном количестве исследований к 2021 г. у асимптомных лиц установлены гендерные и возрастные различия уробиома [4, 14].

В небольшом количестве исследований по изучению микробиоты мочевыводящих путей у здоровых мужчин было выявлено преобладание родов *Lactobacillus, Sneathia, Veillonella, Corynebacterium Prevotella, Streptococcus* и *Ureaplasma* [15]. D. Nelson и соавт. при изучении уробиома при инфекциях, передающихся половым путем, установили, что у мужчин микрофлора обогащена анаэробными бактериями и бета-разнообразие является значимым [15, 16]. В исследовании С. Gottschick и соавт. установлено, что наибольшее разнообразие уробиоты наблюдается у здоровых мужчин, затем — у здоровых женщин, снижается при бактериальном вагинозе и прогрессивно снижается при лечении метронидазолом. Также доказано наличие 8 уротипов у женщин с бактериальным вагинозом: уротип 1 — с преобладанием *Prevotella amnii, Sneathia amnii, Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae*, уротип 2 — *Lactobacillus iners*, уротип 3 — *Enterobacteriaceae*, уротип 4 — *Enterococcus faecalis*, уротип 5 — *Streptococcus agalactiae*, уротип 6 — *Citrobacter murlinae*, уротип 7 — *Lactobacillus crispatus*, в уротипе 8 не установлены доминантных микроорганизмов. Следует отметить гендерные различия уротипов: у мужчин не выявлено уротипов 2 и 7 [15]. В работе D.E. Fouts и соавт. указано на наличие двух уротипов у здоровых людей: у мужчин с преобладанием рода *Corynebacterium* и у женщин — *Lactobacillus* [4, 17]. E.R. Mueller и соавт. [18] установили, что в уротипе женщин преобладают *Lactobacillus, Gardnerella, Corynebacterium, Streptococcus* и *Staphylococcus*. Другие авторы выявили преобладание *Lactobacillus, Gardnerella* и *Prevotella*. Таким образом, данные распространенности

и видового разнообразия уробиоты у мужчин и женщин имеют отличия, но доминирование рода *Lactobacillus* в уробиоме здоровых женщин не вызывает сомнения по данным научных публикаций последних лет [4].

Интересным является изучение уробиома у лиц разного возраста. С увеличением возраста уменьшается разнообразие микробиома и изменяется видовой состав микроорганизмов с преобладанием родов *Jonquetella, Parvimonas, Proteiniphilum, Saccharofermentans* у лиц старше 70 лет [4].

Следует отметить, что в микробиоте мочевыводящих путей наиболее изученными микроорганизмами являются бактерии, но следует помнить о наличии грибов, археев, вирусов и других компонентов микробиома, имеющих важное, но до сих пор не установленное значение в поддержании гомеостаза мочевыводящих путей и уrogenитального тракта.

J. Lederberg и A.T. McCray предложили классифицировать микроорганизмы на полезные, патогенные и нейтральные на основании их взаимодействия с организмом хозяина, что может иметь практическое значение в медицине при определении термина «норма» [9]. В настоящее время изучен ряд микроорганизмов, оказывающих протективную роль в отношении уроэпителия, однако ввиду большого количества неидентифицированных микроорганизмов, которые выявлены с помощью секвенирования, возникает необходимость дальнейших исследований их роли и функции в организме человека.

### **Инфекции мочевыводящих путей и микробиота**

ИМВП могут быть вызваны грамположительными, грамотрицательными бактериями, грибами и другими микроорганизмами. Наиболее частой причиной развития осложненных и неосложненных ИМВП является уропатогенная *Escherichia Coli* (УРЕС). Другие микроорганизмы, вызывающие неосложненные ИМВП (в порядке убывания частоты): *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus faecalis, group B Streptococcus* (GBS), *Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida spp.*, осложненные ИМВП (в порядке убывания частоты): *Enterococcus spp., Klebsiella pneumoniae, Candida spp., Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, GBS* [6].

Необходимо обратить внимание, что данные культуральных методов исследова-

ния и секвенирования мочи имеют различную диагностическую ценность. Например, при изучении мочи у пациентов с циститом ( $n = 27$ ) стандартными культуральными методами установлено преобладание одного вида микроорганизмов ( $n = 19$ ): у 26 % — *Proteus mirabilis*, у 21 % — *Klebsiella spp.*, у 16 % — *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, у 10,5 % — *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*. В то же время при секвенировании мочи у этой когорты пациентов выявлено 15 типов, 123 рода бактерий, не все из которых являлись идентифицированными. Более 99 % микроорганизмов принадлежали типу *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, преобладали бактерии класса *Gammaproteobacteria* и *Bacilli* [11].

Одним из наиболее изученных механизмов развития ИМВП является колонизация уретры уропатогенами из кишечника за счет периуретральной контаминации (контактный путь). Однако альтернативным механизмом развития ИМВП может быть бактериальная транслокация микроорганизмов из кишечника в мочевые пути у пациентов с синдромом повышенной проницаемости кишечника (например, при циррозе печени). В последующем микроорганизмы из уретры могут мигрировать в мочевой пузырь и верхние мочевые пути, где возможна их колонизация или элиминация в зависимости от результата взаимодействия «хозяин-патоген».

Уропатогены, например UPEC, выживают в мочевых путях путем инвазии в эпителий мочевого пузыря, продуцируя токсины и протеазы с целью освобождения питательных веществ из клеток хозяина и синтезируя сидерофоры для захвата железа. Уропатогены могут достигать почек за счет адгезинов или пилей, колонизировать почечный эпителий и синтезировать токсины, обладающие повреждающим действием на ткань почек. Постепенно уропатогены способны проникнуть через канальцевый эпителиальный барьер в кровоток, инициируя бактериемию.

Уропатогены, которые вызывают неосложненные ИМВП, включая UPEC, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, способны непосредственно связаться с эпителием мочевого пузыря, который состоит из зонтичных клеток (поверхностных фасеточных клеток), промежуточных и базальных клеток. UPEC и *Klebsiella pneumoniae* связываются с рецепторами на поверхности уроэпителия —  $\alpha_3\beta_1$  интегринами и уроплакинами — основными белковыми компонентами апикальной мембраны зонтичных клеток,

которые формируют в норме протективный слой мочевого пузыря, защищающий от повреждающих агентов (компонентов) мочи.

Осложненные ИМВП развиваются в случае фиксации бактерий на мочевом катетере, камнях почек или мочевого пузыря или в месте обструктивного поражения мочевых путей. Некоторые бактерии, например UPEC, могут вызывать неосложненные и осложненные ИМВП. Другие бактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus spp.*, способны формировать биопленки, которые отвечают за колонизацию и персистенцию бактерий и вызывают преимущественно осложненные ИМВП [6].

Изменение физиологического состава микроорганизмов (дисбиоз) мочевыводящих путей является причиной развития ИМВП, в частности цистита. В исследовании М. Серпуня и соавт. установлена ассоциация бактерий класса *Gammaproteobacteria* (*Enterobacteriaceae* (в том числе *Escherichia coli*), *Vibrionaceae* и *Pseudomonadaceae*) с развитием цистита, в то время как бактерии класса *Bacilli* (*Lactobacillus* и др.) и *Actinobacteria* обладали протективными свойствами за счет угнетения размножения уропатогенов (*Bacilli* и *Actinobacteria*) и предотвращения гибели *Lactobacillus* во время антибиотикотерапии (*Actinobacteria*) [11]. Доказана протективная роль влагалищного микробиома преимущественно за счет бактерий рода *Lactobacillus* [1, 13], которые представлены более 120 видами и выполняют многочисленные функции: продуцируют перекись водорода, лектины, бактериоцины, биосурфактанты, коаггулирующие молекулы, обладающие ингибирующим действием на другие микроорганизмы и иммунорегулирующим эффектом. В пределах рода может встречаться видовое разнообразие бактерий в норме и при заболеваниях. Например, *Lactobacillus gasseri* чаще определяется из мочевого пузыря женщин с ИМВП, связана с риском развития бактериального вагиноза, преждевременных родов, в то время как *Lactobacillus crispatus* обладает протективным эффектом, защищает от вагиноза, инфекций, передающихся половым путем [19].

Рецидивирующие ИМВП распространены у лиц любого возраста и пола, но чаще встречаются у женщин в постменопаузе. Известными факторами риска рецидивирующих ИМВП являются сахарный диабет, сексуальная активность, урогинекологические операции в анамнезе, наличие остаточной мочи в мочевом пузыре, недержание мочи,



для женщин в постменопаузе — ИМВП в пременопаузе, цистоцеле. У женщин в постменопаузе снижается синтез эстрогенов, что приводит к снижению концентрации бактерий рода *Lactobacillus*. Прием эстрогенов перорально с заместительной целью не снижает, вагинально — снижает риск развития рецидивов ИМВП. В процессе второй фазы клинических испытаний выявлена эффективность *Lactobacillus crispatus* вагинально в отношении снижения частоты рецидивирующих ИМВП у женщин в пременопаузе [20].

В настоящее время устанавливается роль микробиоты кишечника, влагалища, мочевыводящих путей в развитии ИМВП, изучаются оси взаимодействия «микробиота кишечника — почки», «микробиота кишечника — мочевого пузыря», «микробиота влагалища — мочевого пузыря», «микробиота кишечника — влагалище». Доказано, что у женщин основную роль в патогенезе ИМВП играет микробиота влагалища, в то время как микробиота кишечника является источником микроорганизмов, приводящих к развитию цистита и пиелонефрита в большинстве случаев [1].

Актуальным вопросом для практического врача является выбор стратегии лечения пациента с ИМВП и определение показаний к назначению антибактериальных лекарственных средств и длительности лечения.

Миллионы людей в мире с ИМВП не получали антибактериальное лечение и полностью выздоровели, что свидетельствует о доброкачественной природе ИМВП [3]. Однако пациенты с симптомными и осложненными ИМВП получают лечение антибактериальными лекарственными средствами, что приводит к длительному нарушению нормальной микробиоты мочевыводящих путей, влагалища и гастроинтестинального тракта и развитию мультирезистентных микроорганизмов [6].

В исследовании S. Panda и соавт. показано, что 7-дневный курс лечения фторхинолонами и β-лактамами приводил не только к снижению микробного разнообразия кишечника на 25 %, но и редукции ядра микробиоты с 29 до 12 таксонов [10, 21].

На фоне лечения клиндамицином в течение 7 дней происходило изменение видового состава рода *Bacteroides spp.* кишечника и в течение 2 лет состав микроорганизмов не возвратился к изначальному, кроме того, увеличилась антибиотикорезистентность отдельных штаммов [22].

Основными факторами, влияющими на разнообразие и плотность микробиоты, яв-

ляются спектр активности антибактериального препарата и его абсорбция в кишечнике. Например, метронидазол действует преимущественно на анаэробные бактерии и легко абсорбируется в тонком кишечнике, при этом общая бактериальная плотность микробиоты на фоне терапии метронидазолом не уменьшается. Ванкомицин, напротив, практически не абсорбируется в кишечнике и накапливается в месте нахождения микробиоты в значительных концентрациях, что приводит к снижению плотности и разнообразия микробиоты на 2 недели после отмены препарата [5].

Таким образом, требуется строгое обоснование для назначения антибактериальных лекарственных средств у пациентов с ИМВП, выбора препарата, дозы и длительности лечения. «Магические» цифры — 7, 10 и 14 дней — продолжительности антибиотикотерапии должны быть пересмотрены [23].

Например, в исследовании M. Sergnja и соавт. показана положительная динамика лечения женщины с циститом в течение 2 дней: концентрация *Klebsiella pneumoniae* в моче снизилась с 94,1 до 1,04 % при назначении цефалексина 1 г/сут. «Стандартное» лечение в течение 7 дней привело к снижению количества *Lactobacillus spp.* и развитию рецидивов цистита за счет инфекции *Candida* [11].

На практике терапией первой линии у женщин с неосложненным циститом является однодневное назначение фосфомицина трометамола (однократно в дозе 3 г), моногидрата/макроталлонов нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день, курс 5 дней), пивмецилина (по 400 мг 3 раза в день, курс 3–5 дней). У мужчин (категория осложненных ИМВП) длительность лечения составляет 7 дней и заключается в назначении триметоприма-сульфаметоксазола 160/800 мг 2 раза в день или фторхинолонов. В целом, рекомендуемая длительность лечения осложненных ИМВП антибактериальными лекарственными средствами составляет 7–14 дней [2].

Неантибактериальные мероприятия, направленные на лечение и профилактику ИМВП, включают модификацию образа жизни, иммунопрофилактику OM-89 (Уро-Ваксом), использование вагинальных эстрогенов для женщин с рецидивирующими ИМВП, пробиотиков (штаммов лактобактерий), клюквенного сока, D-маннозы, внутрипузырных инстилляций гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата [2, 20].

В свете новых знаний модификация микробиоты кишечника и влагалища является

одним из направлений лечения и профилактики ИМВП. Например, трансплантация влагалищной микробиоты может являться одним из альтернативных способов лечения рецидивирующих ИМВП у женщин [13]. Появляется возможность создания банков образцов из кишечника и влагалища для использования в качестве материала для гомологичных и аутологичных трансплантаций и выделения штаммов аутопробиотиков [19].

## Заключение

Несмотря на достижения в изучении микробиоты мочевыводящих путей и урогенитального тракта и открытие новых перспектив в лечении пациентов с ИМВП, многие направления остаются неизвестными,

в частности, видовое разнообразие микробиоты в норме и при патологии; функции неидентифицированных микроорганизмов; взаимодействие сообщества бактерий, вирусов, грибов между собой и с организмом хозяина, с сообществами других локализаций; ядро микробиоты; функциональная избыточность, стабильность микробиоты и временная способность к восстановлению после воздействия агрессивных факторов (в том числе антибактериальных лекарственных средств). Подходы к диагностике и лечению пациентов с ИМВП в будущем, несомненно, будут совершенствоваться и носить персонализированный характер в связи с появлением новых знаний.

## Список литературы

1. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnosics*. 2021;11(1):7. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010007>
2. EAU Guidelines. Compilations of all Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021. [Electronic resource]. [date of access 2021 July 07]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
3. Finucane TE. Urinary tract infection and the microbiome. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):e97-e98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.018>
4. Wojciuk B, Salabura A, Grygorcewicz B, Kędzierska K, Ciechanowski K, Dołęgowska B. Urobiome: in sickness and in health. *Microorganisms*. 2019;7(11):548. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110548>
5. Стома ИО. Микробиом в медицине. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2020.
6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:269-284. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
7. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):771-777. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis534>
8. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med*. 2017;5(2):34-40. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62>
9. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès M-CC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiom*. 2020;8:103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
10. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;124(12):6-29. [дата обращения 2021 июль 07]. Режим доступа: <https://www.researchgate.net/publication/303676154>
11. Čeprnja M, Oros D, Melvan E, Svetličić E, Skrlin J, Barišić K, et al. Modeling of urinary microbiota associated with cystitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:643638. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643638>
12. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76:473-493. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
13. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio*. 2020;11(2):e00218-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00218-20>
14. Aragoñ IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Sequeira-García Del Moral J, Gómez-Millañ J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>
15. Gottschick C, Deng Z-L, Vital M, Masur C, Abels C, Pieper DH, et al. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome*. 2017;5:99. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0305-3>
16. Nelson DE, Van der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One*. 2010;5:e14116. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014116>
17. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblauch S, Suh MJ, et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2012;10:174. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-174>
18. Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol*. 2017;27:282-286. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000396>
19. Пунченко ОЕ, Березницкая ЕА, Ермоленко ЕИ. Микробиота женских половых органов: норма, патология, пути коррекции. *Акушерство и Гинекология*. 2021;(3):18-24. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.18-24>
20. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019;22(3):242-249. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1551871>



21. Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014;9(4):e95476. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>

22. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007 May;1(1):56-66. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>

23. Pezzani MD, Be G, Cattaneo P, Zaffagnini A, Gobbi F, Rodari P, et al. Evidence based review on optimal duration of antibiotic therapy for bacterial infections to support antimicrobial stewardship recommendations; 2020. [Electronic resource]. Global website of the world health organization. [date of access 2021 July 07]. Available from: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/)

## References

1. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics*. 2021;11(1):7. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010007>

2. EAU Guidelines. Compilations of all Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021. [Electronic resource]. [date of access 2021 July 07]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

3. Finucane TE. Urinary tract infection and the microbiome. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):e97-e98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.018>

4. Wojciuk B, Salabura A, Grygorcewicz B, Kędzierska K, Ciechanowski K, Dołęgowska B. Urobiome: in sickness and in health. *Microorganisms*. 2019;7(11):548. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110548>

5. Stoma IO. The microbiome in medicine. Moscow: Publishing Group "GEOTAR-Media"; 2020. (in Russ.).

6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:269-284. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>

7. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):771-777. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis534>

8. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med*. 2017;5(2):34-40. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62>

9. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès M-CC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiom*. 2020;8:103. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>

10. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vahitov TYa. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;124,12:6-29. [date of access 2021 July 07]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/303676154> (in Russ.)

11. Cepnija M, Oros D, Melvan E, Svetlicic E, Skrlin J, Barisic K, et al. Modeling of urinary microbiota associated with cystitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:643638. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643638>

12. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76:473-493. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>

13. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in understanding the human

urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio*. 2020;11(2):e00218-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.00218-20>

14. Aragoñ IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuno MI, Castillo E, Sequeira-García Del Moral J, Gómez-Millañ J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):128-138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>

15. Gottschick C, Deng Z-L, Vital M, Masur C, Abels C, Pieper DH, et al. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome*. 2017;5:99. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0305-3>

16. Nelson DE, Van der Pol B, Dong Q, Revanna KV, Fan B, Easwaran S, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PLoS One*. 2010;5:e14116. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014116>

17. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, Pohl H, Knoblauch S, Suh MJ, et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med*. 2012;10:174. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-174>

18. Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Female urinary microbiota. *Curr Opin Urol*. 2017;27:282-286. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000396>

19. Puchenko OE, Bereznitskaya EA, Ermolenko EI. Female genital microbiota: health, pathology, ways of correction. *Abstetrics and Gynecologi*. 2021;(3):18-24. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/> <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.18-24>

20. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019;22(3):242-249. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1551871>

21. Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014;9(4):e95476. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>

22. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007 May;1(1):56-66. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>

23. Pezzani MD, Be G, Cattaneo P, Zaffagnini A, Gobbi F, Rodari P, et al. Evidence based review on optimal duration of antibiotic therapy for bacterial infections to support antimicrobial stewardship recommendations; 2020. [Electronic resource]. Global website of the world health organization. [date of access 2021 July 07]. Available from: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/)

---

### Информация об авторе / Information about the author

**Малаева Екатерина Геннадьевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: [dr-malaeva@mail.ru](mailto:dr-malaeva@mail.ru)

**Ekaterina G. Malaeva**, PhD (Med), Associate Professor, Head of Department of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: [dr-malaeva@mail.ru](mailto:dr-malaeva@mail.ru)

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Малаева Екатерина Геннадьевна**

e-mail: [dr-malaeva@mail.ru](mailto:dr-malaeva@mail.ru)

**Ekaterina G. Malaeva**

e-mail: [dr-malaeva@mail.ru](mailto:dr-malaeva@mail.ru)

*Received / Поступила в редакцию 07.07.2021*

*Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021*

*Accepted / Принята к публикации 20.09.2021*

УДК 616.89-008.441.44-084

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-2>

## Выделение групп суицидального риска в целях организации оказания медицинской помощи этой категории населения

© Е. Н. Щербакова

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы приведены данные мировой статистики о распространенности в различных странах как завершенного суицида, так и его попыток. Названы причины, способствующие возникновению суицидального риска, факторы, провоцирующие суицидальное поведение, в их числе — гендерная принадлежность, возраст, семейное положение, тяжелые заболевания, психоэмоциональное состояние человека, экономические, социальные причины и др. А учитывая охватившую весь мир пандемию коронавирусной инфекции, приведены также результаты проведенных в разных странах исследований о влиянии COVID-19 на людей, причем не только на пациентов, но и на медицинский персонал, испытывающий значительные перегрузки при работе в условиях пандемии.

Сделан вывод о необходимости и возможности предотвращения суицидальных попыток, проанализирован опыт других стран по организации помощи этой категории населения. Высказано мнение о целесообразности разработки в Республике Беларусь национальной интегрированной стратегии по предотвращению суицидальных рисков.

**Ключевые слова:** организация здравоохранения, суицид, суицидальные риски, оказание помощи, COVID-19, коронавирусная инфекция.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Щербакова ЕН. Выделение групп суицидального риска в целях организации оказания медицинской помощи этой категории населения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):15–22. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-2>

## Determination of suicide risk groups for the purpose of the organization of medical assistance to this segment of the population

© Katsiaryna N. Shcharbakova

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

The literature review presents international statistical data on the rates of both completed and failed suicide attempts in various countries. The works lists the reasons contributing to suicide risk, factors triggering suicidal behavior among which are: gender, age, marital status, severe diseases, psycho-emotional state, economic, social reasons and others. Also, in consideration of the coronavirus disease pandemic spreading around the world, the work adduces the results of the studies on the COVID-19 impact on people including not only patients but also medical personnel severely strained in the situation of the pandemic which have been performed across countries.

We have made a conclusion about the necessity and possibilities to prevent suicide attempts, have analyzed the experience of other countries in the organization of assistance to this segment of the population, have advanced forth an opinion on the appropriateness of the development of the national integrated suicide risk prevention policy in the Republic of Belarus.

**Keywords:** healthcare organization, suicide, suicide risks, medical assistance, COVID-19, coronavirus disease.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.



**For citation:** Shcharbakova KN. Determination of suicide risk groups for the purpose of the organization of medical assistance to this segment of the population. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):15–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-2>

## Введение

Мировая статистика причин смерти демонстрирует, что каждый год более 700 тыс. человек умирают из-за суицида. По данным статистики, эта причина смерти занимает второе место среди молодых людей в возрасте от 15 до 29 лет [1], при этом на 1 смертельный исход от суицида приходится около 20 незавершенных попыток. Каждый случай оказывает негативное влияние на семью, друзей, коллег, общество в целом. Однако суицид можно предотвратить на индивидуальном либо на общественном уровне.

Во многих странах мира к суицидальным рискам относят возраст более 60 лет с максимальным пиком в 85–90 лет, для этого возраста на 1 смерть приходится 4 нереализованные суицидальные попытки [2].

Активность суицидального поведения также зависит от пола. Так, мужское население в 2–4 раза чаще совершает завершённые самоубийства (HR 2,50; 95 % ДИ 1,8–3,6), женщины же более привержены к попыткам суицида (OR 1,96; 95 % ДИ 1,54–2,50) и, по разным источникам, осуществляют нереализованные попытки самоубийств чаще мужчин в 3–9 раз [3, 4, 7]. Таким образом, можно сделать вывод о демонстрационном характере суицидального поведения у женщин и применении высоколетальных попыток суицида среди мужчин. Последнее также проявляется у пожилых независимо от пола [2, 8, 9].

Отмечена закономерность, указывающая на частоту попыток женских самоубийств, которая формирует пик в середине подросткового возраста [3], а уровень самоубийств среди мужчин увеличивается с возрастом. Как выяснили Y. Conwell и соавт., у светлокожих мужчин риск суицида прогрессирует в соответствии с возрастом, в то же время среди темнокожего мужского населения наблюдается тенденция двух пиков суицидальной активности: в раннем подростковом и пожилом возрасте [10].

Семейное положение выступает фактором, влияющим на решение человека совершить самоубийство, частота которого снижается в следующей последовательности: разведенные — вдовствующие — одинокие — женатые [2]. J-Y Yeh и соавт. в своем исследовании отметили, что незамужняя

женщина до 35 лет либо старше 65 лет, а также женщина-вдова старше 65 лет имеет низкий суицидальный риск. Мужчина-вдовец подвержен повышенному риску суицида после 50 лет, а также в первый год после тяжелой утраты в сравнении с вдовами [11, 12].

Как показало исследование в Китайской провинции Хубэй, пациенты, которые находились на лечении по поводу коронавирусной инфекции и пережили развод или тяжелую утрату, сообщили о более высоком уровне суицидальных мыслей (OR 3,71; 95 % ДИ 1,52–9,01,  $p = 0,004$ ). У тех, кто был женат, было меньше суицидальных мыслей (OR 0,09; 95 % ДИ 0,02–0,59,  $p = 0,012$ ) [13].

Данные исследователей по изучению психологического состояния испанских медицинских работников, которые оказывают медицинскую помощь пациентам с коронавирусной инфекцией, подтверждают повышенный уровень тревожности у одиноко проживающих специалистов [14]. Среди благоприятно влияющих условий — взаимодействие пациентов с персоналом, а также отсутствие одинокого проживания. Имеются данные, подтверждающие снижение случаев самоубийств в домах престарелых у лиц пожилого возраста [2].

По данным ВОЗ, в 38 странах мира имеется национальная стратегия по недопущению самоубийств [15]. Среди мероприятий организационного характера, доступных к усовершенствованию в Республике Беларусь, следует отметить разработку национальной интегрированной стратегии по предотвращению суицидальных рисков.

Выявлена вариабельность суицидального риска по странам. Так, в Российской Федерации, Южной Корее, странах Восточной Европы наблюдается высокий риск, в средне-восточных странах и в некоторых регионах Южной и Центральной Америки — низкий суицидальный риск [7]. В пожилом возрасте (60–75 лет) гендерное соотношение суицидальной активности также различно в разных странах. В развитых странах (Венгрия, Австрия, Финляндия, Португалия, Германия, Великобритания, Испания, Италия) это соотношение среди мужчин и женщин равно 3:1, в то время как в странах Азии (Южная Корея, Япония, Индия, Сингапур, Узбекистан,

Иран, Индонезия) диспропорция менее выражена и равна 2:1 соответственно [2].

В обзоре литературы, посвященном самоубийствам во время беременности, S. Gentile отмечал [16], что распространенность суицидальных представлений среди беременных женщин достигает 33 %, что связано с результатом взаимодействия различных факторов.

Дородовое суицидальное поведение можно описать с помощью модели стресс-диатеза, которая объединяет нейробиологические, психосоциальные и психопатологические факторы риска суицидного поведения [5]. Интересно, что у женщин вне зависимости от расы риски самоубийства снижаются в постменопаузальный период [2].

Также гендерные отличия суицидальных попыток зависят от уровня развития стран: в развитых странах смертность от самоубийств в 2–3 раза выше у молодых мужчин, чем у женщин [4]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 75 % самоубийств происходит в странах с низким и средним уровнем дохода [6]. Было установлено предельно-критическое значение показателя суицидальной смертности — не более 20 случаев на 100 тыс. населения. В группу стран с «критическими» уровнями попали бывшие республики, входящие в Советский Союз: Беларусь, Литва, Казахстан [17].

В Республике Беларусь показатели частоты самоубийств уменьшились почти в два раза: с 31,5 случаев (на 100 тыс. населения) в 1995 г. до 18,3 случаев в 2014 г. [18]. В то же время отмечается рост смертности от суицидов в подростковом возрасте. Так, на долю суицидов от всех случаев внешних причин смерти в возрастном диапазоне 15–17 лет пришлось 25 % в 2011 г., а к 2017 г. — уже 29,5 % [19].

В Литве с 1990-х гг. наблюдается критическое значение показателя суицидальной активности — более 30 на 100 тыс. населения. В 2012 г. он был равен 36,7 на 100 тыс. населения, причем соотношение мужского к женскому — 5,25:1 соответственно. Литва занимает лидирующую позицию по мужскому суициду со следующим показателем: 61,2 на 100 тыс. населения [17]. В списке из 53 стран Республика Казахстан поднялась с 5 позиции на 2 за 14 лет с постепенным снижением показателя уровня смертности от суицидов — с 33,3 до 24,5 на 100 тыс. населения. К 2015 г. значение этого показателя опустилось до 22,8 на 100 тыс. населения [22].

Средний возраст суицидальной активности в Российской Федерации достигает 45 лет. Мужской суицид встречается в 4–5 раз чаще, чем женский, что превышает аналогичные показатели мировой статистики. Начало суицидальных попыток примерно в половине случаев приходится на женщин старше 40 лет. Четверть же женского населения среднего возраста хотя бы раз имела суицидальные мысли в течение жизни и около 8 % женщин совершили суицидальные попытки против 4 % мужчин к этому возрасту [23]. Россия имеет лидирующие позиции в мире по уровню смертности среди детского населения [24]. Также к критическому возрасту относят мужчин среднего возраста и пожилых обоих полов [23].

Несмотря на различия в распространении суицидальных рисков в странах и регионах, ученые всего мира изучают «эффект Вертера», когда смерть знаменитости влечет за собой череду самоубийств среди населения. В данном случае кумиры выступают как образец для подражания. Исследователи из Германии и Нидерландов собрали данные о знаменитостях, умерших в результате самоубийства с 1964 по 2014 гг., определили статус широкоизвестного человека в конкретной стране и рассчитали показатель потенциальных самоубийств в данной стране. Таким же методом был определен статус знаменитых людей, умерших в результате несчастных случаев, болезней, злоупотребления алкоголем, чтобы также предупредить «эффект Вертера» [25].

В мире существует 12 так называемых «горячих точек самоубийств». Большинство из них получили такую «смертельную» славу в связи с риском для жизни из-за своей значительной высоты (например, мост Golden Gate Bridge в Сан-Франциско, скалы Moher в Ирландии, Ниагарский водопад между штатом Нью-Йорк и провинцией Онтарио) или быстроты движения (поезд метро в Лондоне). Кроме того, существуют признанные места самоубийств, которые могут обладать символическим значением для людей с суицидальными рисками, такие как лес Аокигахара в Японии, Большая мечеть в Мекке, мост Golden Gate в Сан-Франциско [20, 21].

Изучен механизм развития суицидального риска. Выделяют дистальные факторы, их также можно назвать предрасполагающими, далее следуют развивающие, или связующие и проксимальные, иными словами, провоцирующие факторы. Среди предрасполагающих факторов выделяют наследственную

либо генетическую предрасположенность, ранние жизненные трудности: физическое насилие, случаи пренебрежительного отношения в детстве. Они могут быть связующим звеном в развитии суицидального риска при наличии тревожности, импульсивно-агрессивного расстройства, нарушении способности принятия решений, ухудшении памяти, снижении рационального позитивного мышления.

К ассоциированным с суицидом факторам относят психиатрические заболевания, причем доминируют депрессивное расстройство, биполярное расстройство, употребление психоактивных веществ и шизофрения. Также провоцирующими факторами среди прочих являются психологическая боль, тяжелая утрата, финансовые потери, социальная изоляция [7].

Испанские ученые провели исследование среди медицинских работников, направленное на выявление признаков посттравматического стрессового расстройства и синдрома эмоционального выгорания в условиях распространения первой волны коронавирусной инфекции. Данные показывают, что медицинские работники отделений интенсивной терапии в большей степени подвержены риску тревожности, депрессии, стресса и бессонницы, особенно медицинские сестры и врачи — молодые специалисты. Среди условий психологического воздействия на специалистов отмечены также стигматизация, тяжелая утрата, наличие высокой ответственности в принятии решений [26].

Данное исследование отражает наличие связующих и провоцирующих факторов развития суицидальных рисков среди медицинских работников в условиях распространения коронавирусной инфекции. Ввиду отсутствия информации о предрасполагающих факторах среди медицинских работников существует необходимость дальнейшего изучения причинно-следственных связей, что также отмечают авторы [27]. Причастными к данной проблеме становятся пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, граждане, являющиеся контактными лицами, медицинские работники.

Wang M. и соавт. получили данные на основании исследования по оценке острого психологического воздействия на пациентов с COVID-19 во время лечения в условиях изоляции. Результаты онлайн-анкетирования указали, что около четверти пациентов с коронавирусной инфекцией имели мысли о самоубийстве, а 28,3 % испытуемых обратились за психологической консультацией [13].

Таким образом, медицинскому персоналу необходимо соблюдать меры по раннему выявлению суицидальных рисков при проведении лечебных, диагностических и профилактических мероприятий с пациентами с коронавирусной инфекцией. Особое внимание необходимо уделить лицам с низким уровнем образования, а также женщинам, которые пережили развод или потерю близких [13].

На современном этапе развитие науки неразрывно связано с эрой пандемии COVID-19, которая нанесла ущерб наиболее уязвимым группам общества, лицам пожилого возраста, а также страдающим хроническими заболеваниями. Однако вовлеченным в исследование мирового состояния здоровья повсеместно стало также население без коронавирусной инфекции, в том числе без соматических заболеваний в целом. Как и во многих других вопросах здоровья, профилактика неинфекционных заболеваний переместилась вниз в списке приоритетов здравоохранения за последний год [28]. На фоне повышенной настороженности граждан в отношении мер профилактики инфекционных заболеваний, повышенного внимания к статистическим данным распространения коронавирусной инфекции на региональном уровне и в мировом масштабе наблюдается рост уровня тревожности населения о состоянии основных неинфекционных заболеваний. Получает распространение хронический социальный стресс, который приводит к развитию тревожно-депрессивного состояния. При этом развитие тревожности предшествует и способствует развитию депрессии. Организациям здравоохранения необходимо продолжать поддерживать высокий уровень оказания медицинской помощи профилактического характера населению относительно неинфекционных заболеваний в условиях распространения коронавирусной инфекции [29].

Изучена связь развития суицидального поведения с диагностированными тяжелыми заболеваниями. Пациенты со злокачественными новообразованиями в целом, а также с раком головы и шеи примерно в 2 раза больше подвержены риску самоубийства в сравнении с пациентами без заболевания. Также среди заболеваний повышенного суицидального риска ученые отмечают ВИЧ/СПИД, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, язвенную болезнь, почечную недостаточность, повреждение спинного мозга и системную красную волчанку ( $p < 0,05$ ). Исследование не представило доказательных данных повышенного суицидального риска



при ампутации, замене сердечного клапана и ином хирургическом вмешательстве, расстройствах кишечника (болезнь Крона, илеостомия, язвенный колит), заместительной гормональной терапии, алкогольной болезни печени, нейрофиброматозе, системном склерозе и болезни Паркинсона. Беременность и послеродовой период характеризуют пониженный риск ( $p < 0,05$ ) [30].

В неврологической практике эмоциональный компонент пациентов влияет на уровень болевого синдрома с увеличением его длительности [31]. Это также свидетельствует о необходимости регулирования уровня тревожности пациентов при обследовании и лечении в том числе неинфекционных заболеваний. Наряду с пациентами с болевым синдромом, у лиц, страдающих эпилепсией, встречается самостигматизация, что предрасполагает к сниженной адаптации в социуме. Вместе с тем внешняя стигматизация данных пациентов приводит к социальному отторжению [2, 32], хроническому социальному стрессу. И как следствие, среди причин смерти пациентов с эпилепсией встречаются самоубийства. Однако риск значительно увеличивается среди пациентов с коморбидностью [33].

## Заключение

В мировой научной общественности в рамках изучения проблемы самоубийств проводятся исследования среди населения определенных половозрастных групп, составляются региональные медико-социальные портреты суицидента [34], глубоко анализируются данные методами клинической психиатрии [35], изучаются научные данные обзоров, где рассматривается корреляция случаев суицида с инфекционными заболеваниями на примере туберкулеза [36], ведутся исследования по предупреждению суицидального поведения среди сотрудников предприятий [37]. Среди нерешенных проблем по предупреждению суицидального поведения остаются междисциплинарные организационные мероприятия, формирование гигиены суицида у населения, а также снижение суицидальных рисков в условиях распространения COVID-19. Также необходимо рассмотреть вопрос о разработке интегрированной модели организации помощи населению с суицидальными рисками.

## Список литературы

1. Suicide Data [Электронный ресурс]. World Health Organization. [date of access 2021 April 07]. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/).
2. Зинчук МС, Аведисова АС, Жабин МО, Гехт АБ. Суицидальность в позднем возрасте: социокультуральные и клинические факторы риска. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(7):104-111. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811871104>
3. Морозова ИС, Белогой КН, Евсеенкова ЕВ. Нервно-психическое напряжение подростков как предиктор суицидального риска: гендерные аспекты проблемы. *Общество: социология, психология, педагогика*. 2019;(10). [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nervno-psiicheskoe-napryazhenie-podrostkov-kak-prediktor-suicidalnogo-riska-gendernye-aspekty-problemy>
4. Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Parés-Badell O, Alayo I, Almenara J, Alonso I, Blasco MJ, Cebrià A, Gabilondo A, Gili M, Lagares C, Piqueras JA, Rodríguez-Jiménez T, Rodríguez-Marín J, Roca M, Soto-Sanz V, Vilagut G, Alonso J. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Public Health*. 2019 Mar;64(2):265-283. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00038-018-1196-1>
5. Gelaye B, Kajeepeta S, Williams MA. Suicidal ideation in pregnancy: an epidemiologic review. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Oct;19(5):741-751. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-016-0646-0>
6. Dutta R, Ball HA, Siribaddana SH, et al. Genetic and other risk factors for suicidal ideation and the relationship with depression. *Psychol Med*. 2017;47(14):2438-2449. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000940x>
7. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:73. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0130-z>
8. Järventie I, Kivelä S-L. Suicide mortality among the elderly Finnish population 1960–1979. *Public Health*. 1986;100(6):375-384. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0033-3506\(86\)80100-7](https://doi.org/10.1016/s0033-3506(86)80100-7)
9. Liu H. Epidemiologic Characteristics and Trends of Fatal Suicides among the Elderly in Taiwan. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2009;39(1):103-113. DOI: <https://doi.org/10.1521/suli.2009.39.1.103>
10. Conwell Y, van Orden K, Caine ED. Suicide in Older Adults. *Psychiatric Clinics of North America*. 2011;34(2):451-468. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.02.002>
11. Yeh J-Y, Xirasagar S, Liu T-C, Li C-Y, Lin H-C. Does Marital Status Predict the Odds of Suicidal Death in Taiwan? A Seven-Year Population-Based Study. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2008;38(3):302-310. DOI: <https://doi.org/10.1521/suli.2008.38.3.302>
12. Li G. The interaction effect of bereavement and sex on the risk of suicide in the elderly: An historical cohort study. *Social Science and Medicine*. 1995;40(6):825-828. DOI: [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(94\)00135-g](https://doi.org/10.1016/0277-9536(94)00135-g)
13. Wang M, Hu C, Zhao Q, et al. Acute psychological impact on COVID-19 patients in Hubei: a multicenter observational study. *Transl Psychiatry*. 2021;11:133. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01259-0>
14. Luceno-Moreno L, Talavera-Velasco B, García-Albuérne Y, Martín-García J. Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Jul 30;17(15):5514. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17155514>

15. World Health Organization. WHO MiNDbank: More Inclusiveness Needed in Disability and Development [Electronic resource]. Geneva (Switzerland): World Health Organization. [date of access 2021 June 07]. Available from: URL: <http://www.mindbank.info>
16. Gentile S. Suicidal mothers. *J Inj Violence Res.* 2011 Jul;3(2):90-97. DOI: <https://doi.org/10.5249/jivr.v3i2.98>
17. Любов ЕБ, Чубина СА. Статистика суицидов в мире: Корни и крона. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2016;26(2):26. [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: [https://psychiatr.ru/files/magazines/2016\\_06\\_scp\\_946.pdf](https://psychiatr.ru/files/magazines/2016_06_scp_946.pdf)
18. Букин СИ, Сурмач МЮ. Медико-социальная характеристика общественного мнения жителей Гродненской области по проблеме суицида как основа для превенции. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017;58(2):181-185. [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/3129>
19. Привалова НН, Станишевская АС. Дети Беларуси: социально-демографический портрет. *Белорусский экономический журнал.* 2020;(1):41-55. [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <http://edoc.bseu.by:8080/handle/edoc/82417>
20. Zhi GYJ, Flaherty GT, Hallahan B. Final journeys: exploring the realities of suicide tourism. *J Travel Med.* 2019 May 10;26(3):taz016. DOI: <https://doi.org/10.1093/jtm/taz016>
21. Saathoff G. Suicide Terrorism: Performance Violence as Public Plunge. *New England Journal of Public Policy.* 2017;29(1):8. [date of access 2021 April 07]. Available from: <https://scholarworks.umb.edu/nejpp/vol29/iss1/8>
22. Садуакасова КЗ. Суицид как биопсихосоциальная проблема. Введение в проблему. *Вестник КазНМУ.* 2017;(1). [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsid-kak-biopsihosotsialnaya-problema-vvedenie-v-problemu>
23. Любов ЕБ, Зотов ПБ. Диагностика суицидального поведения и оценка степени суицидального риска. Сообщение II. *Суицидология.* 2018;31(2). [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-suitsidalnogo-povedeniya-i-otsenka-stepeni-suitsidalnogo-riska-soobschenie-ii>
24. Дуткин МП. Этнокультуральные факторы суицидального поведения. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Сер. Медицинские науки.* 2017;9(4):42-45. [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/etnokulturalnye-faktory-suitsidalnogo-povedeniya>
25. Mark L, Karlijn LA Roex, Tisch D. Anomie or imitation? The Werther effect of celebrity suicides on suicide rates in 34 OECD countries, 1960–2014, *Social Science & Medicine.* 2020;246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112755>
26. Enrique Albert Lopez, Lorena Garcia Fernandez, Marina Senent-Valero, Maria Pastor-Valero Psychological impact of the first wave of covid-19 on health workers in Spain. What do we know about health interventions to protect their mental health during pandemic and post-pandemic times? В: *Современные подходы к продвижению здоровья: сборник материалов VIII Международной научно-практической конференции;* 2021 27 мая 2021; Гомель: ГомГМУ, 2021. с.150-154.
27. Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R., et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020;87:11-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.028>
28. Pandemic fans the flames of smoking and health inequity. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2021;9(5):435 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00180-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00180-6)
29. Щербакова ЕН, Флейтух ДА. Уровень тревожности населения при скрининговой диагностике основных неинфекционных заболеваний в условиях распространения коронавирусной инфекции. В: *Современные подходы к продвижению здоровья: сборник материалов VIII Международной научно-практической конференции;* 2021 27 мая; Гомель: ГомГМУ; 2021. с.141-142.
30. Harris EC, Barraclough BM. Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine (Baltimore).* 1994 Nov;73(6):281-296. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005792-199411000-00001>
31. Лихачев СА, Усова, НН, Савостин АП, Железнякова ДА, Могилевская АВ. Болевой синдром у пациентов с оперированным позвоночником. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2020;10(4):534-543.
32. Devinsky O. Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable. *Epilepsy Curr.* 2008;8(2):31-34. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2008.00227>
33. Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch Intern Med.* 2004 Jun 14;164(11):1179-1184. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.11.1179>
34. Букин СИ. Критерии оценки риска суицида. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2019;17(5):530-537. [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/14418/530-537%20z.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
35. Лучшева АВ. Суицид как комплексная проблема и пути ее преодоления. *Вестник экстренной медицины.* 2019;12(1):71-74. [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsid-kak-kompleksnaya-problema-i-puti-ee-preodoleniya>
36. Разводовский ЮЕ, Зотов ПБ. Самоубийства и смертность от туберкулеза в России: сравнительный анализ временных серий. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2017;25(4):599-611. DOI: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20174599-611>
37. Асмаковец ЕС. Суицид и профессиональная деятельность. Сообщение 1. Трудоголизм и безработица. *Омский психиатрический журнал.* 2014;(1):55-59. [дата обращения 2021 апрель 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsid-i-professionalnaya-deyatelnost-soobschenie-1-trudogolizm-i-bezrabotitsa>

## References

1. Suicide Data [Электронный ресурс]. World Health Organization. [date of access 2021 April 07]. Available from: [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/)
2. Zinchuk MS, Avedisova AS, Zhabin MO, Guekht AB. Suicidality at a later age: sociocultural and clinical risk factors. *Journal of Neurology and Psychiatry.* S.S. Korsakov. 2018;118(7):104-111. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/inevro201811871104>
3. Morozova IS, Belogai KN, Evseenkova EV Nervous and mental stress in adolescents as a predictor of suicidal risk: gender aspects of the problem. Society: sociology, psychology, pedagogy. 2019;(10). [date of access 2021 April 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/nervno-psihicheskoe-napryazhenie-podrostkov-kak-prediktor-suitsidalnogo-riska-gendernye-aspekty-problemy> (In Russ.).

4. Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Parés-Badell O, Alayo I, Almenara J, Alonso I, Blasco MJ, Cebrià A, Gabilondo A, Gili M, Lagares C, Piqueras JA, Rodríguez-Jiménez T, Rodríguez-Marin J, Roca M, Soto-Sanz V, Vilagut G, Alonso J. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Public Health*. 2019 Mar;64(2):265-283. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00038-018-1196-1>
5. Gelaye B, Kajeepeta S, Williams MA. Suicidal ideation in pregnancy: an epidemiologic review. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Oct;19(5):741-751. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-016-0646-0>
6. Dutta R, Ball HA, Siribaddana SH, et al. Genetic and other risk factors for suicidal ideation and the relationship with depression. *Psychol Med*. 2017;47(14):2438-2449. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000940x>
7. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:73. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0130-z>
8. Järventie I, Kivelä S-L. Suicide mortality among the elderly Finnish population 1960–1979. *Public Health*. 1986;100(6):375-384. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0033-3506\(86\)80100-7](https://doi.org/10.1016/s0033-3506(86)80100-7)
9. Liu H. Epidemiologic Characteristics and Trends of Fatal Suicides among the Elderly in Taiwan. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2009;39(1):103-113. DOI: <https://doi.org/10.1521/suli.2009.39.1.103>
10. Conwell Y, van Orden K, Caine ED. Suicide in Older Adults. *Psychiatric Clinics of North America*. 2011;34(2):451-468. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.02.002>
11. Yeh J-Y, Xirasagar S, Liu T-C, Li C-Y, Lin H-C. Does Marital Status Pre-dict the Odds of Suicidal Death in Taiwan? A Seven-Year Population-Based Study. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2008;38(3):302-310. DOI: <https://doi.org/10.1521/suli.2008.38.3.302>
12. Li G. The interaction effect of bereavement and sex on the risk of suicide in the elderly: An historical cohort study. *Social Science and Medicine*. 1995;40(6):825-828. DOI: [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(94\)00135-g](https://doi.org/10.1016/0277-9536(94)00135-g)
13. Wang M, Hu C, Zhao Q, et al. Acute psychological impact on COVID-19 patients in Hubei: a multicenter observational study. *Transl Psychiatry*. 2021;11:133. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01259-0>
14. Luceno-Moreno L, Talavera-Velasco B, Garcia-Albuerne Y, Martín-García J. Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Jul 30;17(15):5514. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17155514>
15. World Health Organization. WHO MiNDbank: More Inclusiveness Needed in Disability and Development [Electronic resource]. Geneva (Switzerland): World Health Organization. [date of access 2021 April 07]. Available from: <http://www.mindbank.info>
16. Gentile S. Suicidal mothers. *J Inj Violence Res*. 2011 Jul;3(2):90-97. DOI: <https://doi.org/10.5249/ijvr.v3i2.98>
17. Lyubov EB, Chubina SA. World Suicide Statistics: Roots and Crown. *Social and Clinical Psychiatry*. 2016;26(2):26. [date of access 2021 April 07]. Available from: [psychiatr.ru/files/magazines/2016\\_06\\_scp\\_946.pdf](http://psychiatr.ru/files/magazines/2016_06_scp_946.pdf) (In Russ.).
18. Bukin SI, Surmach MJ. Medico-social characteristics of the public opinion of Grodno region residents on the problem of suicide as a basis for prevention. *Journal of Grodno State Medical University*. 2017;58(2):181-185. [date of access 2021 April 07]. Available from: <http://elib.grsmu.by/handle/files/3129> (In Russ.).
19. Privalova NN, Stanishevskaya LS. Children of Belarus: a socio-demographic portrait. *Belarusian economic journal*. 2020;(1):41-55. [date of access 2021 April 07]. Available from: <http://edoc.bseu.by:8080/handle/edoc/82417> (In Russ.).
20. Zhi GYJ, Flaherty GT, Hallahan B. Final journeys: exploring the realities of suicide tourism. *J Travel Med*. 2019 May 10;26(3):taz016. DOI: <https://doi.org/10.1093/jtm/taz016>
21. Saathoff G. Suicide Terrorism: Performance Violence as Public Plunge. *New England Journal of Public Policy*. 2017;29(1):8. [date of access 2021 April 12]. Available from: <https://scholarworks.umb.edu/nejpp/vol29/iss1/8>
22. Saduakasova KZ. Suicide as a biopsychosocial problem. Introduction to the problem. *KazNMU Bulletin*. 2017;(1). [date of access 2021 April 12]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsid-kak-biopsihosotsialnaya-problema-vvedenie-v-problemu> (In Russ.).
23. Lyubov EB, Zotov PB. Diagnostics of suicidal behavior and assessment of the degree of suicidal risk. Communication II. *Suicidology*. 2018;31(2). [date of access 2021 April 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-suitsidalnogo-povedeniya-i-otsenka-stepeni-suitsidalnogo-riska-soobschenie-ii> (In Russ.).
24. Dutkin MP. Ethnocultural factors of suicidal behavior. *Bulletin of the North-Eastern Federal University. M.K. Ammosov. Series: Medical Sciences*. 2017;9(4):42-45 [date of access 2021 April 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/etnokulturalnye-faktory-suitsidalnogo-povedeniya> (In Russ.).
25. Mark L, Karlijn LA Roex, Tisch D. Anomie or imitation? The Werther effect of celebrity suicides on suicide rates in 34 OECD countries, 1960–2014. *Social Science & Medicine*. 2020;246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112755>
26. Enrique Albert Lopez, Lorena Garcia Fernandez, Marina Senent-Valero, Maria Pastor-Valero. Psychological impact of the first wave of covid-19 on health workers in Spain. What do we know about health interventions to protect their mental health during pandemic and post-pandemic times? In: *Modern approaches to health promotion: a collection of materials of the VIII International Scientific and Practical Conference*; 2021 May 27; Gomel: GomGMU; 2021. p. 150-154. (In Russ.).
27. Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R., et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:11-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.028>
28. Pandemic fans the flames of smoking and health inequity. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(5):435 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00180-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00180-6)
29. Shcherbakova EN, Fleytukh DA. The level of anxiety of the population during screening diagnostics of the main non-infectious diseases in the context of the spread of coronavirus infection. In: *Modern approaches to health promotion: a collection of materials of the VIII International Scientific and Practical Conference*; 2021 May 27; Gomel: GomGMU; 2021. p. 141-142. (In Russ.).
30. Harris EC, Barraclough BM. Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine (Baltimore)*. 1994 Nov;73(6):281-296. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005792-199411000-00001>
31. Likhachev SA, Usova, NN, Savostin AP, Zheleznyakova DA, Mogilev AV. Pain syndrome in patients with operated spine. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2020;10(4):534-543. [date of access 2021 April 07]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/7782> (In Russ.).



32. Devinsky O. Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable. *Epilepsy Curr.* 2008;8(2):31-34. DOI: <https://doi.org/110.1111/j.1535-7511.2008.00227>

33. Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch Intern Med.* 2004 Jun 14;164(11):1179-1184. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.11.1179>

34. Bukin SI. Criteria for assessing the risk of suicide. *Journal of Grodno State Medical University.* 2019;17(5):530-537. [date of access 2021 April 07]. Available from: <http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/14418/530-537%20z.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (In Russ.).

35. Luchsheva LV. Suicide as a complex problem and ways to overcome it. *Emergency Medicine Bulletin.* 2019;12 (1):71-74. [date of access 2021 April 07]. Available

from: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsid-kak-kompleksnaya-problema-i-puti-ee-preodoleniya> (In Russ.).

36. Razvodovsky YUE, Zotov PB. Suicides and deaths from tuberculosis in Russia: a comparative analysis of time series. *Russian medical and biological bulletin named after Academician I.P. Pavlova.* 2017;25(4):599-611. DOI: <https://doi.org/10.23888 / PAVLOVJ20174599-611> (In Russ.).

37. Asmakovets ES. Suicide and professional activities. Message 1. Workaholism and unemployment. *Omsk Psychiatric Journal.* 2014;(1):55-59. [date of access 2021 April 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/suitsid-i-professionalnaya-deyatelnost-soobschenie-1-trudogolizm-i-bezrobotitsa> (In Russ.).

## Информация об авторе / Information about the author

**Щербакова Екатерина Николаевна**, магистр медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-1880>  
e-mail: [ekateryna.shcherbakova@gmail.com](mailto:ekateryna.shcherbakova@gmail.com)

**Katsiaryna N. Shcharbakova**, Master of Medical Sciences, Assistant Lecturer at the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6518-1880>  
e-mail: [ekateryna.shcherbakova@gmail.com](mailto:ekateryna.shcherbakova@gmail.com)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Щербакова Екатерина Николаевна**  
e-mail: [ekateryna.shcherbakova@gmail.com](mailto:ekateryna.shcherbakova@gmail.com)

**Katsiaryna N. Shcharbakova**  
e-mail: [ekateryna.shcherbakova@gmail.com](mailto:ekateryna.shcherbakova@gmail.com)

Received / Поступила в редакцию 19.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021

УДК 616.89-008.441.44:616.89-008.444.9]-056.7-078.088.7

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-3>

## Genetic control of the predisposition to suicide and aggressive behavior

S. A. Kostiuk<sup>1</sup>, S. V. Davidouskij<sup>1</sup>, D. D. Kostiuk<sup>2</sup>, O. S. Poluyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Wroclaw State University, Institute of Psychology, Wroclaw, Poland

### ABSTRACT

It has been established recently that both genes and the environment contribute to the risk of suicide. In this case, a combination of genes predisposing to certain qualities is of paramount importance. In the article, the authors provide an analytical review of literature devoted to the study of the genetic aspects of suicidality.

**Keywords:** *suicide, gene polymorphism, dopamine, serotonin.*

**Author contributions.** Kostiuk S.A., Davidouskij S.V., Kostiuk D.D., Poluyan O.S.: reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, editing, discussing data, approving the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Kostiuk SA, Davidouskij SV, Kostiuk DD, Poluyan OS. Genetic control of the predisposition to suicide and aggressive behavior. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):23–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-00>

## Генетический контроль предрасположенности к суициду и агрессивному поведению

С. А. Костюк<sup>1</sup>, С. В. Давидовский<sup>1</sup>, Д. Д. Костюк<sup>2</sup>, О. С. Полуян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Вроцлавский государственный университет, Институт психологии, г. Вроцлав, Польша

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время установлено, что в риск совершения самоубийства вносят свой вклад как гены, так и общая среда. При этом носительство сочетания генов, предрасполагающего к определенным качествам, имеет первостепенное значение. В статье авторами приведен аналитический обзор литературы, посвященный изучению генетических аспектов суицидальности.

**Ключевые слова:** *суицид, полиморфизм генов, дофамин, серотонин.*

**Вклад авторов.** Костюк С.А., Давидовский С.В., Костюк Д.Д., Полуян О.С.: обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, редактирование, обсуждение данных, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Костюк СА, Давидовский СВ, Костюк ДД, Полуян ОС. Генетический контроль предрасположенности к суициду и агрессивному поведению. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):23–32. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-00>

Suicide is an extreme form of aggressive behavior individuals direct at themselves. According to the World Health Organization (WHO), up to one million people commit suicides every year, and their number steadily increases every year.

According to literary data, the overwhelming majority of suicide attempts are committed by people in a state of severe depression caused by various sorts of stressful situations. At the same time, judging by the results of twin anal-

ysis, the probability of a suicide depends on the genotype at a rate of 30–60%. These data attest to the fact that the cause of suicides is most likely the combination of two factors: firstly, the genetically controlled predisposition to suicide; secondly, the conditions contributing to the manifestation of the genetic predisposition to suicide, i.e. stressful situations, severe experiences, etc. [1, 2, 3, 4].

Traditionally, the research is carried out according to the following scheme: either suicides (more precisely – their posthumous DNA samples) or people who have attempted a suicide are used as the subjects. At the same time, when selecting specific subjects, researchers try to ensure that they are as homogeneous as possible with respect to other factors that can provoke a suicide. For example, only schizophrenics or people suffering from severe forms of depression are selected. Patients with the same diagnoses who have never attempted suicide or otherwise mentally sane individuals are selected as control ones [2, 3, 4, 5].

At present, it is the understanding that the human serotonin regulatory system in humans is involved in the control of aggression. The results of clinical studies indicate that low levels of 5-hydroxyindoleacetic acid (the main serotonin derivative in the cerebrospinal fluid) cor-

relate with the propensity for aggression and, in particular, suicide [2, 3, 4, 6].

Therefore, the genes that ensure the functioning of the serotonin system are among the most likely candidates as genetic controls of the predisposition to suicide. Undoubtedly, the number of these genes is quite large, but the main focus is on the seven of them — *TPH1*, *TPH2*, *SLC6A4*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A* and *MAOA*, which control the key serotonin biosynthesis phases, serotonin re-importation into the cell, its reception and degradation [1, 2, 3, 4, 6, 7].

Serotonin is known to be synthesized in all mammals from tryptophan, one of 20 amino acid variants. This process consists of two consecutive stages (Figure 1). The former is provided by hydroxylase, a highly substrate-specific enzyme involved exclusively in serotonin biosynthesis. The latter is served by aromatic amino acid decarboxylase. This enzyme has a wide substrate specificity and is included in many molecular processes involving tryptophan, phenylalanine, and tyrosine derivatives. It has been shown that the former stage is the limiting one: it determines the amount of serotonin synthesized in an individual. Therefore, in genetic studies of the predisposition to suicide, the focus is on tryptophan hydroxylase.

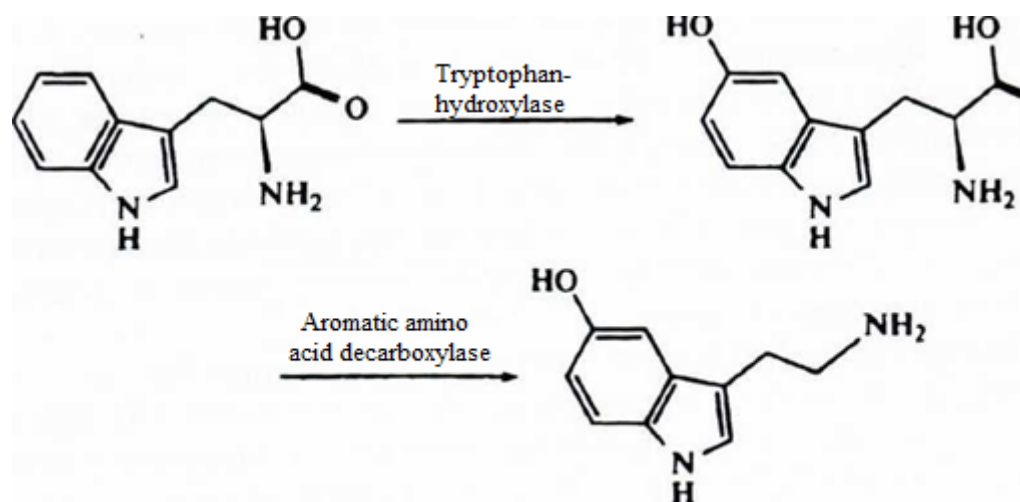


Figure 1 – Serotonin biosynthesis

This enzyme is represented in humans by two isoforms that differ significantly in their tissue specificity. One isoform encoded by the *TRH1* gene functions primarily in the walls of the duodenum, as well as in the liver, heart, lungs, kidneys and adrenal glands. It can also be found in some parts of the brain, but in

much lower concentrations. Meanwhile, the second isoform of tryptophan hydroxylase, which is encoded by the *TRH2* gene, is unique only to brain neurons [6, 8].

The *TRH1* gene exists as a set of alleles that differ from each other by substitutions of individual nucleotides. Such substitutions



have been found in about 200 positions, mainly in the promoter region or introns. The studies of the genetics of suicidal behavior have so far used 11 of these positions.

The first obtained results indicate that the 218A and 779C substitutions, which are localized within the seventh intron, are closely associated with the propensity for suicidal behavior. This conclusion was also corroborated in some subsequent studies. However, the vast majority of the conducted research studies have failed to detect the sought-for association [9].

The meta-analysis does not provide definitive clarity, either. For example, the analysis of 17 independent studies found no association with any of the listed substitutions. Meanwhile, three other, more rigorous, analyses showed a weak statistically significant association between the predisposition to suicide and the 218A substitution. This nucleotide substitution occurs slightly more frequently in suicidal individuals than in control groups. However, the detected difference is relatively small and is statistically confirmed only for very large samples. Therefore, none of the studied nucleotide substitutions has a pronounced influence on the predisposition to suicide [2, 3, 4].

The *TRH2* gene has been discovered in humans comparatively recently. It is characterized by a high degree of polymorphism: to date, more than 900 positions with substitutions of single nucleotides are known. Approximately 30 sites are involved in the genetic analysis of the human predisposition to suicide. Judging by available scientific data, suicidal behavior is associated with the 519T, 2058G, 40237G, and 59665C substitutions [3]. However, there is still no independent scientific evidence, so this conclusion should be regarded only as tentative.

Serotonin is one of the most important neurotransmitters. Corresponding synapses are found in the central nervous system: mainly in the amygdala, raphe nuclei, hippocampus, hypothalamus, striatum and frontal lobes of the cerebral cortex, as well as in the digestive tract and some other peripheral organs. Depending on their specific localization, they regulate various aspects of the vital bodily functions: sleep, hunger, thirst, body temperature, sexual behavior, general mood and anxiety. The last two aspects are closely connected with suicidal tendencies. However, unfortunately, it is not yet known which synapses are directly involved in suicidal behavior control [3, 4].

The molecules of serotonin entering the synaptic cleft are rapidly re-imported to the presynaptic terminal. This process is ensured

by a special membrane protein called "serotonin transporter", which is a product of the *SLC6A4* gene. More than 500 nucleotide substitutions have been found in this gene, as well as two sites varying in their lengths:

- A 44-nucleotide sequence in the promoter, approximately 1,000 nucleotide pairs before the start of transcription. This sequence can be either present or absent, leading to the existence of two promoter variants: long and short (L and S, respectively);

- 17-nucleotide repeats in intron 2; there may be 9, 10, or 12 of them.

- As of today, the following polymorphism is used in the molecular genetic analysis of the predisposition to suicidal behavior:

- L- and S-promoter variants. It has been shown that the S-promoter is less efficient: it causes a reduced level of gene transcription. As a result, due to the lack of serotonin transporter, the corresponding synapses must be cleared insufficiently. In turn, it would seem that this should lead to a significant increase in the activity of the serotonin system, but in reality the opposite is observed: the S-promoter reduces the activity of the serotonin system. The reason for this phenomenon currently remains unknown;

- nucleotide polymorphism at position -179. It is interesting because the -179G substitution disrupts an important part of the promoter region and also leads to weakened gene transcription;

- the number of repeats in intron 2. It has been shown that alleles containing 12 repeats are transcribed more efficiently than others [3, 4, 6, 7, 8].

The most studies is the polymorphism of the promoter region size. The following regularity is clearly observed: S-promoter increases the probability of "hard" suicides — those involving the use of various weapons, self-immolation, hanging, jumps from height, etc. Meanwhile, for relatively "soft" forms of suicide — slashing wrists or taking lethal doses of sleeping pills — none of the studies have found a reliable relationship.

Therefore, the propensity for "hard" or "soft" suicide scenarios should be considered as two independent behavioral characteristics, which is convincingly confirmed by meta-analysis [2, 3, 4, 6] (see Table 1). At the same time, if all types of suicide are considered together, it is usually impossible to detect the influence of S-promoter. The results of meta-analysis for summarized data of 18 independent studies testify to the same. This association may really exist, but it is extremely weak and is only significant in samples of many thousands.

Table 1. Meta-analysis of the association between the S-promoter of the SLC6A4 gene and various forms of suicidal behavior (SB)

Analyzed samples		Result of analysis
Suicidal behavior	Control	
Frequency of the S-promoter variant in the analyzed samples		
Patients with "hard" forms of SB	Mentally sane people	Weak association (p = 0.0396)
Patients with "soft" forms of SB	Mentally sane people	No association (p = 0.7558)
Patients with "hard" forms of SB	Patients with no suicidal experience	Strong association (p = 0.0009)
Patients with "soft" forms of SB	Patients with no suicidal experience	No association (p = 0.4901)
Frequency of SS+SL detection in the analyzed samples		
Patients with "hard" forms of SB	Mentally sane people + Patients with no suicidal experience	Strong association (p < 0.0001). Predisposition to "hard" forms of suicide in an individual is closely associated with the presence of at least one copy of the SLC6A4 gene with a short form of the promoter in their genotype. This promoter variant manifests itself as dominant.
Patients with "soft" forms of SB	Mentally sane people + Patients with no suicidal experience	No association (p=0.7897)

What is the difference between "hard" and "soft" forms of suicide? In the former case, an individual wishes to die immediately, whereas in the latter, an individual plans to die in the near future and knows that their death can be prevented as a result of timely medical intervention. Therefore, people who opt for "soft" suicide are less determined to die as compared to people who go for "hard" suicide forms. The S-promoter is closely associated not only with the "hard" form, but also with some other forms of suicidal behavior. In particular, it has been shown to be associated with repeated attempts, as well as with attempts resulting in severe consequences. Suicidal behavior associated with the S-promoter is thus realized much more intensively than that associated with the full-size variant.

Judging by the results of four independent studies, nucleotide polymorphism at position -179 has no significant influence on the predisposition to suicide. The situation with repeats in intron 2 is not so unambiguous. According to some data, alleles with 10 repeats are rather closely associated with the tendency to suicide. However, no such association has been found by most studies. Nor is it detected as a result of meta-analysis. Therefore, it is currently accepted that this polymorphism is not associated with the predisposition to suicide [2, 3, 4].

The role of the MAOA gene controlling serotonin degradation is of a scientific interest. It is common knowledge that a significant portion of serotonin re-imported from the synapse undergoes rapid degradation at the presynaptic ter-

mination. This process is jointly provided by several enzymes, the most important of which is monoamine oxidase. This enzyme is involved in the degradation not only of serotonin, but also of a number of other biological amines, including dopamine, adrenaline and noradrenaline. Therefore, it can play a very important role in the regulation of the activity of many synaptic contacts and thereby influence various forms of behavior [2].

In humans, monoamine oxidase is represented by two highly homologous isoforms (A and B), which are products of the MAOA and MAOB genes. Both function in the neurons of the brain, mainly in the frontal lobes of the cerebral cortex, hippocampus, amygdala, hypothalamus, and some others. However, despite the similarity of both the isoforms, so far only one of them, namely monoamine oxidase A, has received the main attention [10].

More than 800 nucleotide substitutions have been found in the corresponding gene, as well as three sites varying in their lengths:

- 30-nucleotide repeats in the promoter, approximately 1,200 base pairs before the start of transcription. They occur in three, three-and-a-half, four, or five copies;
- 23-nucleotide repeats in intron 1;
- (CA)<sub>n</sub> repeats in intron 2.

Four polymorphic sites in the MAOA gene are currently involved in the molecular genetic analysis of the predisposition to suicide:

- 30-nucleotide repeats in the promoter region. It is known that alleles with three and

a half or four repeats are transcribed several times more intensively than the others and precondition increased levels of monoamine oxidase A, hence more efficient degradation of serotonin, which should lead to increased aggression;

- (CA)<sub>n</sub> repeats in intron 2;
- T/G nucleotide substitutions at position

941 (exon 8). It has been shown that the presence of guanine at this position contribute to a significant increase in enzyme strength;

- C/T nucleotide substitutions at position 1460 (exon 14). These substitutions also affect enzyme strength: in the presence of thymine, it increases several times.

Judging by the results of most of the studies, polymorphism at these sites is not associated with the propensity for suicide. However, an association has been found in two studies. In one, with the predisposition to "hard" forms

of suicide (three and a half and four copies of repeats in the promoter are associated); in the other, with the propensity for suicide only in men (nucleotide substitution 1460T association). Therefore, it is quite likely that the other studies could not detect the effect of the MAOA gene because of insufficiently fractional analysis of the feature.

In humans, 14 types of serotonin receptors have been described, each of which is encoded by a different gene (see Table 2). Some of them are located on postsynaptic membranes and ensure the perception of transmitted nerve impulses, and some, on the contrary, have presynaptic localization and regulate the amount of released neurotransmitter. Depending on a specific type of receptors, their activation can either excite or, on the contrary, inhibit the next cell.

Table 2. Basic characteristics of serotonin receptors in humans

Receptor type	Principle	Activation result	Main localization	Controlled processes	Gene
1A	G-protein-coupled receptors. The secondary messenger is cAMP. Its content is reduced by phosphodiesterase stimulation.	Postsynaptic inhibition	CNS	Sleep, satiation, thermoregulation, anxiety	HTR1A
1B		Presynaptic inhibition		Blood pressure	HTR1B
1D-α				Motor activity, blood pressure	HTRDaA
1D-β					HTR1Db
1E				Unknown	Unknown
1F		HTR1F			
2A	G-protein-coupled receptors. Secondary messengers are inositol-3-phosphate and diacylglycerol. Their content is increased by phospholipase stimulation.	Postsynaptic excitation	CNS	Training, blood pressure, smooth muscle contractions	HTR2A
2B		Stomach		Stomach contractions	HTR2B
2C		CNS		Excretion of cerebrospinal fluid	HTR2C
3	Serotonin-dependent Na <sup>+</sup> and K <sup>+</sup> channels. Receptor activation depolarizes the membrane	Unknown	CNS, PNS	Anxiety, vomiting	HTR3
4	G-protein-coupled receptor. The secondary messenger is cAMP. Its content increases by adenylate cyclase stimulation.	Postsynaptic excitation	CNS, heart, digestive tract	Digestive tract contractions	HTR4
5A	G-protein-coupled receptor. The secondary messenger is cAMP. Its content is reduced by phosphodiesterase stimulation.	Unknown	CNS	Unknown	HTR5A
6			CNS		HTR6
7			CNS, digestive tract		HTR7



Studies focusing on the predisposition to suicidal behavior have shown the involvement of nine genes: *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR1Da*, *HTR1E*, *HTR1F*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR5A* and *HTR6* [7, 11, 12, 13]. For most of them, sporadic studies using only one or two nucleotide substitutions are available. This is the case for the genes *HTR1Da*, *HTR1F*, *HTR1E*, *HTR2C*, *HTR5A* and *HTR6*. No association with the predisposition to suicide was detected for them.

The *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A* genes were studied in somewhat more detail. Three nucleotide substitutions were analyzed in the first one, one of which (-1019G) is quite closely associated with the propensity for suicide. However, as long as there is no independent corroboration, these data should be viewed as preliminary. Three substitutions in the *HTR1B* gene were also investigated, but none of them has any effect on suicidal behavior. The most attention is given to the *HTR2A* gene: seven nucleotide substitutions were analyzed, with two of them, located in the promoter (-1420T and rs6311), showing a weak association with the propensity for suicide, but these data have not yet been conclusively confirmed by repeated scientific studies. A more distinct association was initially demonstrated for the 102C substitution in exon 1, but it was not confirmed in further studies, nor was it detected by meta-analysis.

At present, there are no clear data on the influence of genes that encode the serotonin receptors on a person's predisposition to suicidal behavior. Naturally, serotonin performs many functions in the human body, one of the most important being the enhancement of dopamine system activity, so the corresponding genes should obviously be involved in the genetic analysis of the propensity for suicide as well [4, 14, 15, 16]. But, unfortunately, for the time being, these genes have not been adequately studied. The situation with the *TH* gene is a vivid example. Its product is the enzyme tyrosine hydroxylase, the key participant in dopamine and norepinephrine biosynthesis. However, only two experimental works analyzing the effect of this gene on suicidal behavior are known. One showed that the K3 allele is closely associated with suicide attempts in Swedes suffering from psychiatric disorders. The other demonstrated that carriers of the same allele had significantly reduced levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, the main derivative of noradrenaline. However, these data are still insufficient to draw a clear scientific conclusion.

The genes encoding various dopamine receptors have also been the subject of sporadic studies. The study of the polymorphism of the *DRD4* gene showed no association between the number of repeats in exon 3 and the probability of suicide attempts. A negative result was also obtained for the *DRD2* gene when cytosine dropout at position -141 was analyzed. At the same time, the nucleotide substitution in intron 8 is associated with multiple suicide attempts in alcoholics [3].

Catechol-O-methyltransferase, the key enzyme that ensures the degradation of dopamine, as well as that of adrenaline and noradrenaline, plays an important role in the regulation of dopamine system activity. This enzyme is a product of the *COMT* gene, in which about 300 polymorphism sites are known. But the focus is on only one, Val158Met in exon 4. It has been shown that the substitution of 158Met leads to a significant decrease in the activity of the enzyme. At the same time, about half of the studies have demonstrated its association with a suicidal tendency — not with any, but predominantly with the "hard" manifestations [13].

The dopamine system is closely related to the adrenaline system. In this connection, the *ADRA2A* gene that encodes the  $\alpha 2A$  adrenaline receptor was also involved in the genetic analysis of the predisposition to suicide. For three polymorphic sites in the promoter region (G-1800T, C-1291G, and G-261A), no association with propensity for suicide could be found. At the same time, a rare nucleotide substitution characteristic of only a few suicides has been described [11, 12]. Whether this is a coincidence remains unclear.

The analysis of aggressive behavior unrelated to suicide is a very difficult task from the methodological perspective. Firstly, it is connected with the fact that in comparison with suicides such aggression is much more difficult to account for; secondly, its manifestations are much more diverse; thirdly, there are no unified approaches to classify these manifestations clearly. Not surprisingly, the results obtained in this field are extremely fragmentary and still largely contradictory.

Men are commonly believed to be more aggressive than women. This opinion, which is firmly rooted in the public consciousness, is mainly based on criminal statistics. Indeed, about 90% of all grave crimes are committed by men. According to twin analysis, this difference is largely controlled by genotype and is caused

by different sets of sex chromosomes (XX for women, XY for men): the presence of the Y chromosome significantly increases a person's predisposition to violence and murder.

Many chromosomal anomalies have been described in humans. In particular, some men (approximately one in 1,000) have two copies of the Y chromosome, rather than one. It would seem quite logical that such individuals should differ from normal men by excessive aggression and should be considered as potential rapists and murderers. Studies carried out in several U.S. prisons have shown that an extra copy of the Y chromosome is found in convicts approximately 10 times more often than in the general male population. A similar conclusion was made for psychiatric patients. As a result, the hypothesis of high aggressiveness in men with an extra copy of the Y chromosome was widely accepted in scientific circles and even entered a number of psychology textbooks. Meanwhile, there was a significant flaw in the conducted research. The authors neither used relevant questionnaires in their work, nor directly observed their subjects. All the conclusions relied exclusively on indirect assessments of aggression. When this blunder was eliminated, it became clear that the presence of an additional Y chromosome had virtually no effect on the degree of a person's aggression. In addition, most inmates with the XYY chromosome set were serving sentences for fraud and theft, rather than for murder.

Further research found that men with two copies of the Y chromosome were significantly more impulsive than the norm, and were therefore easily involved in various scams. The second characteristic feature of these men is a somewhat reduced level of intelligence. Apparently, it is the combination of these two factors that leads to an increased likelihood of imprisonment or ending up in a psychiatric clinic: a man commits some shady acts without really thinking about responsibility and possible consequences. Moreover, men with an extra Y chromosome are normally very tall, which draws increased attention of others [14, 15].

In recent years, experimental work has been conducted seeking a connection between the propensity for violence and specific genes. It has been shown that the 5-promoter of the *SLC6A4* gene is associated with especially grave crimes, with repeated violent crimes in alcoholics, as well as with manifestations of violence in psychiatric patients.

The situation with the COMT gene is less clear. Several independent studies suggest that the 158Me: nucleotide substitution is associated with the propensity for violence, especially in men, but other studies do not detect this regularity.

Contradictory results have been also obtained for the *MAOA* gene [10]. A mutation leading to a complete defect of the corresponding enzyme was found in a Dutch family. Men carrying this mutation are distinguished from the norm by bouts of aggressive behavior, especially in the presence of external provoking factors, but these data are hardly consistent with the following fact: a small chromosomal abnormality is known in humans, in which both monoamine oxidase genes are missing. Such people suffer from a number of severe abnormalities (e. g., rapidly progressive loss of sight), but their level of aggression is quite normal. Several independent studies have shown that weakly transcribed alleles of the *MAOA* gene are associated with a tendency to reproduce the "cycle of violence": a person who was abused in early childhood later becomes a source of violence [4, 13, 16].

Do genes and mutations in people determine their emotional, mental and intellectual features within the norm [1, 2, 17, 18]? The first evidence for this was obtained in numerous studies of the cognitive and psychological characteristics of monozygotic (genetically identical) and dizygotic (genetically different) twins when they were separated and grew up in different environmental conditions. At the level of comparison of the intellectual and psychological characteristics of such twins it was shown that in almost all cognitive, mental, psychological and behavioral characteristics monozygotic twins are similar to each other and to their biological rather than adoptive parents – regardless of whether twins grew up together or apart, with biological parents or with adoptive parents.

It is believed that even such seemingly distant from purely biological characteristics as the level of intellect, independence and dependence, activity and passivity, suspicion and anxiety, extroversion and introversion, sensitivity or tolerance to stress, altruism and egoism, aggressiveness and sexuality are genetically determined [2, 3, 11, 14, 17, 19, 20]. Such seemingly socially determined human characteristics as political preferences (conservatism, liberalism, radicalism), attitudes toward the death penalty (for or against), musi-

cal tastes (classical, light or electronic music), pathological gambling, alcoholism, preferable type of vacations, manic depressive psychosis, schizophrenia, criminal behavior are also considered genetically determined to a great extent [5, 14]. Recently, "social behavior" genes have been discovered in the seventh chromosome, in which some mutations lead to "open behavior", increased sociability (extroversion) and friendliness, increased linguistic abilities, and high levels of general cognitive abilities [18].

Anxiety, susceptibility or tolerance to stress are genetically determined characteristics underlying many psychiatric disorders [2, 3]. It has been found that anxiety and susceptibility to stress are caused by mutations in the *5-HTT* (serotonin transporter) and *COMT* (Catechol-O-methyltransferase) genes [9, 13].

At present, the list of genes directly involved in programming human cognitive characteristics includes more than 150 units. It is believed that mutations in genes involved in the encoding of metabolism of such neurotransmitters as serotonin, dopamine, glutamine, and others have a significant influence on personality characteristics [4, 6, 11, 12, 16]. The discovery of genes in which special mutations characterize what is commonly referred to as the national character, or ethnopsychological features, is quite illustrative. The first "molecular" breakthrough in the study of the genomics of ethnopsychological traits was the discovery of mutations that program "belligerence or peacefulness". Anthropologists consider South American Indians, in particular the Yanomamö tribe, to be the so-called "archetype of ferocity", whose members are regularly on the warpath. This is caused by the special 7R mutation in the gene encoding the dopamine neurotransmitter receptor (DRD4), which is very frequently encountered in these Indians,

making them very aggressive, excitable, impulsive and uncooperative. In Bushmen and East Asian farmers ("peaceful archetypes"), this mutation is extremely rare. Psychiatric genomics has shown that other types of mutations in this gene lead to hyperactivity, increased proneness to conflict, constant search for thrills. Emotional restraint and interpersonal sensitivity characteristic of the Japanese are encoded by the so-called "short" mutant forms of the *5HTTLPR* serotonin neurotransmitter transporter gene. It is believed that the high frequency of this mutation in the Japanese population is the result of selection aimed at avoiding individual exclusion from the society [9].

The near-term outlook in the genetics of human aggressive behavior is associated with progress in the following areas:

- isolation of elementary manifestations of human aggression;
- search for the genes controlling these elementary manifestations;
- study of genetic controls of "trigger mechanisms" which regulate the level of aggression in various situations;
- study of molecular mechanisms by means of which aggressive behavior is controlled by social factors.

In the foreseeable future, fast sequencing of the genomes of specific individuals will be possible. The strategic goal — to decipher the human genome for \$ 1,000 within a few days — is expected to be achieved in the coming years. Personality genomics methods are believed to have capacity to dramatically change the face of not only medicine, but the society as a whole, making it possible to predict not only the development of many diseases, but also intellectual, mental and behavioral traits of individuals.

## References

1. Baranov VS, Baranova YeV, Ivashchenko TE, Aseyev MV. The human genome and predisposition genes (introduction to predictive medicine. SPb.: «Intermedika»; 2000. (In Russ.).
2. Tihodeev ON. Fundamentals of psychogenetics: a textbook for students of institutions of higher specialized education. M.: Publishing center «Akademiya»; 2011. (In Russ.).
3. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Molecular Psychiatry*. 2006;11:336-351. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001803>
4. Dierick HA, Greenspan RJ. Molecular Analysis of Flies Selected for Aggressive Behavior. 2006 Sep;38(9):1023-1031. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1864>
5. Vitaro F, Brendgen M, Barker ED. Subtypes of aggressive behaviors: a developmental perspective. *Int J Behav Dev*. 2006;30(1):12-19. DOI: <https://doi.org/10.1177/0165025406059968>
6. Popova NK. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. *BioEssays*. 2006 May;28(5):495-503. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.20412>
7. Filipenko ML, Beilina AG, Alekseyenko OV, Dolgov VV, Kudryavtseva NN. Repeated experience of social defeats increases serotonin transporter and monoamine oxidase A mRNA levels in raphe nuclei of male mice. *Biochemistry*. 2002 Apr;67(4):451-455.



8. Rujescu D, Thalmeier A, Moller HJ, Bronisch T, Giegling I. Molecular genetic findings in suicidal behavior: what is beyond the serotonergic system? *Arch Suicide Res.* 2007;11(1):17-40.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/13811110600897317>
9. Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry.* 2007 Jan;12(1):47-54.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001890>
10. Young SE, Smolen A, Haberstick BC, Hewitt JK. Clinical validation of possible links between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for adolescent conduct disorder. *American J. Psychiatry.* 2006; Jun;163(6):1019-1025.
11. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2006;67 Suppl 8:13-20
12. Gizer IR, Ficks C, Waldmaan ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum. Genet.* 2009; Jul;126(1):51-90.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
13. Kia-Keating BM, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *American journal of medical genetics. Part B Neuropsychiatr Genet.* 2007; Dec 5;144B(8):1048-1053.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30551>
14. Theilgaard A. A psychological study of the personalities of XYY – and XXY-men. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplements.* 1984;69(315):1-133.
15. Bressan RA, Crippa JA. The role of dopamine in reward and pleasure behavior-review of data from preclinical research. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2005;427(111):14-21.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00540.x>
16. Girault J, Greengard P. The Neurobiology of Dopamine Signaling. *Arch Neurol.* 2004 May;61(5):641-644.  
DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.641>
17. Kostyuk SA. Genes of predisposition to multifactorial diseases and genetic polymorphism: what is it? *Medical news.* 2020;7. (In Russ.).
18. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurologic clinics.* 2007; Aug;25(3):611-667, v.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.03.009>
19. Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dichtenberg J. The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology. *Mental Retardation Developmental Disabilities Research Review.* 2004; 10(1):60-67.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/mrdd.20010>
20. Wang E, Ding YC, Flodman P. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *Am J Hum Genet.* 2004; May;74(5):931-944.  
DOI: <https://doi.org/10.1086/420854>

### Список литературы

1. Баранов ВС, Баранова ЕВ, Иващенко ТЭ, Асеев МВ. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предрасположенную медицину). СПб.: «Интермедика», 2000.
2. Тиходеев ОН. Основы психогенетики: учебное пособие для студентов высших специальных учебных заведений. М.: Издательский центр «Академия»; 2011.
3. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Molecular Psychiatry.* 2006;11:336-351.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001803>
4. Dierick HA, Greenspan RJ. Molecular Analysis of Flies Selected for Aggressive Behavior. 2006 Sep;38(9):1023-1031.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1864>
5. Vitaro F, Brendgen M, Barker ED. Subtypes of aggressive behaviors: a developmental perspective. *Int J Behav Dev.* 2006;30(1):12-19.  
DOI: <https://doi.org/10.1177/0165025406059968>
6. Popova NK. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. *BioEssays.* 2006 May;28(5):495-503.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.20412>
7. Filipenko ML, Beilina AG, Alekseyenko OV, Dolgov VV, Kudryavtseva NN. Repeated experience of social defeats increases serotonin transporter and monoamine oxidase A mRNA levels in raphe nuclei of male mice. *Biochemistry.* 2002 Apr;67(4):451-455.
8. Rujescu D, Thalmeier A, Moller HJ, Bronisch T, Giegling I. Molecular genetic findings in suicidal behavior: what is beyond the serotonergic system? *Arch Suicide Res.* 2007;11(1):17-40.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/13811110600897317>
9. Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry.* 2007 Jan;12(1):47-54.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001890>
10. Young SE, Smolen A, Haberstick BC, Hewitt JK. Clinical validation of possible links between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for adolescent conduct disorder. *American J. Psychiatry.* 2006; Jun;163(6):1019-1025.
11. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2006;67 Suppl 8:13-20
12. Gizer IR, Ficks C, Waldmaan ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum. Genet.* 2009; Jul;126(1):51-90.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
13. Kia-Keating BM, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *American journal of medical genetics. Part B Neuropsychiatr Genet.* 2007; Dec 5;144B(8):1048-1053.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30551>
14. Theilgaard A. A psychological study of the personalities of XYY – and XXY-men. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplements.* 1984;69(315):1-133.
15. Bressan RA, Crippa JA. The role of dopamine in reward and pleasure behavior-review of data from preclinical research. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2005;427(111):14-21.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00540.x>
16. Girault J, Greengard P. The Neurobiology of Dopamine Signaling. *Arch Neurol.* 2004 May;61(5):641-644.  
DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.641>
17. Костюк СА. Гены предрасположенности к мультифакторным заболеваниям и генетический полиморфизм: что это такое? *Медицинские новости.* 2020;7.
18. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurologic clinics.* 2007; Aug;25(3):611-667, v.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.03.009>
19. Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dichtenberg J. The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology. *Mental Retardation Developmental Disabilities Research Review.* 2004; 10(1):60-67.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/mrdd.20010>
20. Wang E, Ding YC, Flodman P. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *Am J Hum Genet.* 2004; May;74(5):931-944.  
DOI: <https://doi.org/10.1086/420854>

### Information about the authors / Информация об авторах

**Svetlana A. Kostiuk**, DMedSc, Professor, Chief Researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3252-2626>  
e-mail: [s.kostiuk@mail.ru](mailto:s.kostiuk@mail.ru)

**Sergej V. Davidouskij**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at Psychotherapy and Medical Psychology Department of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3955-8936>  
e-mail: [davidouski@yandex.ru](mailto:davidouski@yandex.ru)

**Darya D. Kostiuk**, student, Institute of Psychology of Wrocław State University  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8816-7280>  
e-mail: [kostyuk20001402@mail.ru](mailto:kostyuk20001402@mail.ru)

**Olga S. Poluyan**, PhD (Med), Leading Researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-2776>  
e-mail: [olga.poluyan@mail.ru](mailto:olga.poluyan@mail.ru)

**Костюк Светлана Андреевна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3252-2626>  
e-mail: [s.kostiuk@mail.ru](mailto:s.kostiuk@mail.ru)

**Давидовский Сергей Владимирович**, к.м.н. доцент, доцент кафедры психотерапии и медицинской психологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3955-8936>  
e-mail: [davidouski@yandex.ru](mailto:davidouski@yandex.ru)

**Костюк Дарья Дмитриевна**, студент, Институт психологии Вроцлавского государственного университета  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8816-7280>  
e-mail: [kostyuk20001402@mail.ru](mailto:kostyuk20001402@mail.ru)

**Полуян Ольга Сергеевна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-2776>  
e-mail: [olga.poluyan@mail.ru](mailto:olga.poluyan@mail.ru)

### Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Svetlana A. Kostiuk**  
e-mail: [s.kostiuk@mail.ru](mailto:s.kostiuk@mail.ru)

**Костюк Светлана Андреевна**  
e-mail: [s.kostiuk@mail.ru](mailto:s.kostiuk@mail.ru)

*Received / Поступила в редакцию 25.08.2021*  
*Revised / Поступила после рецензирования 01.09.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 20.09.2021*

УДК 616-089.5-032:611.829:[618.14-089.85:616.379-008.64]

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-4>

## Повышение эффективности спинальной анестезии при операции кесарева сечения у беременных с сахарным диабетом

© В. В. Римашевский, И. И. Канус, В. Э. Олецкий

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Повысить эффективность спинальной анестезии (СА) при оперативном родоразрешении беременных женщин с сахарным диабетом (СД) I типа.

**Материалы и методы.** Проведена динамическая оценка клинической эффективности спинальной анестезии при операции кесарева сечения у 123 беременных с СД. Определен уровень сенсорного и моторного блока в зависимости от дозы 0,5 % гипербарического раствора бупивакаина, рассчитанной по оригинальной методике.

**Результаты.** Предложена методика СА при операции кесарева сечения у беременных с сахарным диабетом с расчетом дозировки гипербарического раствора бупивакаина в зависимости от роста пациентки и срока гестации. Применение данной методики обеспечило к 8-й минуте исследования развитие необходимого уровня сенсорного и моторного блока и создание необходимых условий для операции кесарева сечения.

**Заключение.** Предлагаемая методика расчета дозировки гипербарического раствора бупивакаина для субарахноидальной анестезии с учетом роста пациенток и срока гестации позволяет обеспечить необходимую степень сенсорного блока на уровне 4–5-го грудных сегментов и достаточную релаксацию в зоне оперативного вмешательства при операции кесарева сечения.

**Ключевые слова:** спинальная анестезия, беременные женщины, сахарный диабет I типа, анестезиологическое обеспечение, кесарево сечение.

**Вклад авторов.** Римашевский В.В., Олецкий В.Э.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, статистическая обработка и обсуждение данных; Канус И.И.: обзор публикаций по теме исследования, проверка содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Римашевский ВВ, Канус ИИ, Олецкий ВЭ. Повышение эффективности спинальной анестезии при операции кесарева сечения у беременных с сахарным диабетом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):33–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-4>

## Increasing the efficiency of spinal anesthesia in a cesarean section in pregnant women with diabetes mellitus

© Uladzislau V. Rymasheuski, Ivan I. Kanus, Valery E. Aletski

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective.** To increase the efficiency of spinal anesthesia (SA) in operative delivery of pregnant women with type 1 diabetes mellitus (DM).

**Materials and methods.** A dynamic assessment of the clinical efficiency of spinal anesthesia in cesarean sections was performed in 123 pregnant women with DM. The level of the sensor and motor block was determined depending on the dose of a 0.5% hyperbaric solution of bupivacaine calculated according to the original method.

**Results.** The SA method in cesarean sections in pregnant women with diabetes mellitus has been proposed taking into account the dosage of a hyperbaric solution of bupivacaine depending on the patient's height and gestational age. The application of this method provided the development of the necessary degree of the sensory and motor block by the eight minute and created the requisite conditions for a cesarean section.



**Conclusion.** The proposed method of the calculation of the hyperbaric solution dosage for subarachnoid anesthesia taking into account the patients' height and gestational age makes it possible to ensure the necessary degree of the sensor block at the level of 4-5 thoracic segments and sufficient relaxation in the surgical area during a cesarean section.

**Keywords:** *spinal anesthesia, pregnant women, type I diabetes mellitus, anesthetic management, cesarean section.*

**Author contributions.** Rymasheuski U.V., Aletski V.E.: concept and design of the study, collecting material and creating of a database, statistical processing and discussion of data. Kanus I.I. review of publications on the topic of research, verification of the content, approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Rymasheuski UV, Kanus II, Aletski VE. Increasing the efficiency of spinal anesthesia in a cesarean section in pregnant women with diabetes mellitus. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(3):33–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-4>

## Введение

Широкая распространенность, постоянный рост заболеваемости СД 1 типа, осложненное течение беременности и родов, неблагоприятное влияние данной патологии матери на внутриутробное развитие плода, формирование пороков развития, тяжелое состояние новорожденных от матерей с СД определяют высокую актуальность данной медицинской проблемы [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Особенно ответственным этапом беременности является оперативное родоразрешение данных пациенток, поскольку операционный стресс и факторы операции вызывают облигатные нарушения гормонального статуса, углеводного обмена, клинического питания, функционирования всех органов и систем [10, 12, 13]. Анестезиологическое обеспечение и периоперационная интенсивная терапия при оперативном родоразрешении беременных с данной патологией играют ключевую роль, позволяя сохранить стабильное течение СД I типа во время операции кесарева сечения и компенсированное состояние пациенток в послеоперационном периоде [2, 9, 11, 13]. Интенсивная терапия нарушений углеводного обмена с качественным обезболиванием, профилактика осложнений и ранняя активизация позволяют стабилизировать состояние, уменьшить количество осложнений и улучшить результаты лечения данной категории пациентов [7, 9]. СА является эффективным методом обезбоживания, однако эффективность стандартной методики при операции кесарева сечения, которая заключается в пункции и последующем введении рекомендованной дозировки раствора местного анестетика — гипербарического бупивакаина, составляет около 85–90 % [6, 12, 13]. Это объясняется необходимостью эффективной и полной блокады широкого поля

сегментов спинного мозга — с Th4-5 до S4-5 и особенностями самой субарахноидальной анестезии у беременных (распространение гипербарического раствора в подпаутинном пространстве с учетом срока беременности, роста пациентки и влияния гестационных изменений). Стандартные рекомендации включают использование стандартизованных доз бупивакаина (рекомендовано 10–12,5 мг) у женщин с доношенной беременностью. Точная отработка дозировки местного анестетика у беременных с СД с учетом указанных факторов может способствовать более равномерному, широкому и определенному распространению лекарственного средства в субарахноидальном пространстве и, следовательно, более качественной анестезии без избыточно высокой или слишком низкой (неэффективной) блокады.

## Цель исследования

Повысить эффективность спинальной анестезии при оперативном родоразрешении беременных женщин с СД I типа.

## Материалы и методы

Проведено изучение развития и характеристики СА в зависимости от срока гестации и роста пациентки, разработаны оптимальные дозировки местного анестетика — гипербарического раствора бупивакаина для достижения необходимого уровня сенсорного блока — до уровня Th4-Th5 сегментов. Путем операции кесарева сечения родоразрешены 123 пациентки с одноплодной беременностью, страдающие СД. Возраст беременных с СД был от 17 до 43 лет, ИМТ — от 19,9 до 35,3 кг/м<sup>2</sup>. Включенные в исследование пациентки имели заболевание СД I типа, стаж диабета составил от 6 до 26 лет. Всем беременным была выполне-

на однотипная операция — кесарево сечение в нижнем сегменте. Оценка показателей общеклинических характеристик исследуемых групп пациентов показала отсутствие достоверных отличий по возрасту, индексу массы тела. На всех этапах исследования общее состояние беременных расценивалось как удовлетворительное или средней степени тяжести, компенсированное на фоне проводимого лечения. Пациенты не имели тяжелых сопутствующих заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы. У них отсутствовали грубые неврологические расстройства, заболевания органов брюшной полости, онкологические заболевания, болезни системы крови и исходная патология гемостаза. На проведение исследования было получено разрешение этической комиссии ГУО «Белорусская меди-

цинская академия последипломного образования».

Методика анестезии: для эффективно-го обезболивания зоны оперативного вмешательства при операции кесарева сечения необходима полная сенсорная блокада сакральных, поясничных и грудных сегментов — уровень S4-5 — Th4-5, тогда как безопасный уровень спинальной пункции находится в пределах 2–5-го поясничных сегментов. После выполнения предварительного пилотного исследования установлены основные факторы, определяющие характеристики спинального блока — срок беременности и рост пациентки. В таблице 1 представлены показатели дозировки гипербарического раствора бупивакаина для спинальной анестезии с учетом срока гестации и роста пациенток с СД.

Таблица 1. Дозировка гипербарического раствора бупивакаина для интратекального введения при операции кесарева сечения у беременных с СД

Table 1. Doses of the hyperbaric solution of bupivacaine for the intrathecal administration in cesarean sections in the pregnant patients with DM

Рост пациента	Дозировка 0,5 % гипербарического раствора бупивакаина для интратекального введения, мг (n)		
	срок гестации менее 34 нед.	срок гестации 34–37 нед.	срок гестации 38–40 нед.
Более 165 см	15,0 (n = 5)	12,5 (n = 24)	10,0 (n = 23)
Менее 165 см	12,5 (n = 7)	10,0 (n = 32)	8,5 (n = 32)

В асептических условиях пункция субарахноидального пространства осуществлялась иглой 25G тип «карандашная заточка» на уровне L2-L3 или L3-L4, интратекально вводился гипербарический 0,5 % раствор бупивакаина в соответствии с разработанным методом расчета доз в зависимости от срока гестации и роста пациента, дополнительно вводился адъювант — морфин спинал в дозе 75 мкг. По предложенной нами схеме введения гипербарического раствора бупивакаина с учетом срока гестации (менее 34 нед., 34–37 нед., 38–40 нед.) и роста (более 165 см и менее 165 см) пациенток с СД 1 типа дана оценка скорости наступления различных уровней сенсорного и моторного блока. В соответствии с предложенным методом расчета дозы местного анестетика для пациенток выделены группы, состоящие: из 5 пациенток в сроке гестации менее 34 нед. и ростом более 165 см (15 мг бупивакаина) и 7 — менее 165 см (12,5 мг бупивакаина); в сроке гестации 34–37 нед. и ростом более

165 см — 24 (12,5 мг бупивакаина) и ростом менее 165 см — 32 женщины (10,0 мг бупивакаина); в сроке гестации 38–40 нед. и ростом более 165 см — 52 (10,0 мг бупивакаина) и ростом менее 165 см — 71 женщина (8,5 мг бупивакаина). С целью коррекции гипотензии после интратекальной анестезии превентивно вводился фенилэфрин в дозе 0,1–0,15 мг (дробно болюсом по 0,05 мг в/в) с дальнейшей инфузией раствора, содержащего 100 мкг/мл препарата, со скоростью 10–25 мл/ч для поддержания целевых значений АД в пределах стресс-нормы — колебания значений уровня АД в пределах  $\pm 20\%$  от исходных/нормальных значений. Анестезиологический мониторинг интраоперационного состояния включал контроль артериального давления, анализ сердечного ритма, динамику сегмента ST, ЧСС, пульсоксиметрию, кожную температуру, учитывались все возникающие осложнения анестезии, объем кровопотери. Метаболический мониторинг включал уровень гликемии, анализ

кислотно-основного состояния и газов крови на этапе после извлечения плода — в момент максимальной операционной травмы и кровотечения. Оценка эффективности предложенного метода расчета местного анестетика включала исследование наступления целевого уровня и степени сенсорного блока (test pin prick) и степени моторного блока по шкале Бромейджа. Безопасность анестезии определялась как отсутствие осложнений в виде высокого блока и нарушения витальных функций, потребовавших лечения. Результаты исследований эффективности предложенного метода использования гипербарического раствора бупивакаина представлены в динамической оценке наступления необходимого уровня анестезии.

### Результаты и обсуждение

**Моторная и сенсорная блокада при спинальной анестезии у беременных с СД в сроке гестации менее 34 нед. (рост более 165 см, доза бупивакаина — 15 мг, n = 5)**

Оценка скорости наступления различных уровней моторного блока показывает, что при СА у беременных с СД в сроке гестации менее 34 нед., ростом более 165 см доза бупивакаина 15 мг обеспечивала достаточно быструю двигательную блокаду: со 2-й мин у 3 пациенток (60 %) была первая степень блока, далее в течение 8 мин. постепенное развитие моторной блокады обеспечило полный моторный блок (Бромейдж-II) у всех пациенток. При оценке времени и уровня наступления сенсорного блока введенной дозы бупивакаина при СА также отмечено быстрое наступление необходимого уровня чувствительной блокады на уровне рекомендуемых 4–5-го грудных сегментов: уже ко 2-й мин первая степень сенсорной блокады развивалась у 2 (40 %) пациенток, к 4-й мин у 3 (60 %) беременных была первая степень блокады, а у 2 (40 %) — полное обезболивание. Начиная с 6-й мин полная анестезия (вторая степень сенсорного блока) на уровне средних грудных сегментов развивалась у всех пациенток. В дальнейшем по ходу операции и поддержания анестезии достигнутые границы сенсорного блока, а также степени двигательной и чувствительной блокады не изменялись. Оценка степени утраты чувствительности выше 4-го грудного сегмента показала отсутствие изменений восприятия укола иглой и распознавания различий дифференцировки «холод-тепло», также отсутствовали нарушения движений

и чувствительности верхних конечностей. Коррекция уровня артериального давления осуществлялась стандартной дозой фенилэфрина, спонтанное дыхание было адекватным у всех пациенток, дополнительных мероприятий по коррекции гемодинамики, вентиляции и оксигенации не требовалось ни у одной пациентки. Суммарный клинический эффект наступления блокады всех видов чувствительности показал, что доза гипербарического бупивакаина 15 мг для субарахноидальной анестезии у беременных с СД в сроке гестации менее 34 нед. и ростом более 165 см обеспечила необходимый уровень сенсорного и моторного блока без риска развития чрезмерно высокой блокады и связанных с ним нарушений гемодинамики и газообмена.

**Моторная и сенсорная блокада при СА у беременных с СД в сроке гестации менее 34 нед. (рост менее 165 см, доза бупивакаина — 12,5 мг, n = 7)**

Исследование времени развития различных уровней моторного блока при СА у беременных с СД в сроке гестации менее 34 нед., ростом менее 165 см показало, что доза гипербарического бупивакаина 12,5 мг обеспечивала достаточно быструю двигательную блокаду: со 2-й мин у 4 пациенток (57 %) наступала первая степень блока, далее к 4-й мин первая и вторая степени блокады были у 6 человек и к 8-й мин отмечалось постепенное наступление полной моторной блокады (Бромейдж-II) у всех пациенток. Время и уровень наступления сенсорного блока изучаемой дозировки бупивакаина для данной когорты беременных также характеризовались быстрым наступлением целевого уровня чувствительной блокады на исследуемом уровне 4–5-го грудных сегментов: со 2-й мин первая степень сенсорной блокады развивалась у 4 (51 %) пациенток, вторая — у 1 (17 %) беременной, на 4-й мин у 5 (71 %) беременных была полная блокада, а у 2 (29 %) — первая степень чувствительной блокады. С 6-й мин полная анестезия на уровне рекомендованных сегментов отмечалась у 6 (86 %) беременных пациенток, и к 8-й мин все женщины имели достаточный уровень обезболивания. Далее на протяжении всей операции и поддержания анестезии достигнутый уровень и границы двигательной и чувствительной блокады не изменялись. При определении степени чувствительности выше 4-го грудного сегмента не было выявлено изменений детекции боли и температурной чувствительности, отсутствовали моторные



нарушения в верхних конечностях, что свидетельствует об отсутствии избыточно высокого краниального распространения анестетика. Поддержание необходимого уровня артериального давления осуществлялось стандартными дозировками фенилэфрина, отклонений величины частоты сердечных сокращений от нормы и в пределах принятой стресс-нормы не отмечено. Нарушений оксигенации и спонтанной вентиляции при самостоятельном дыхании не было, значения насыщения гемоглобина кислородом и частоты дыхания были в пределах нормы на всем протяжении операции и анестезии. Уровень сознания пациенток не изменялся. Общий клинический эффект изменения всех видов чувствительности — сенсорного и моторного блока — к 8-й мин исследования показал, что используемая доза гипербарического бупивакаина 12,5 мг для спинальной анестезии у беременных с СД в сроке гестации менее 34 нед. и ростом менее 165 см обеспечивала адекватную сенсорную и моторную анестезию без гемодинамических и респираторных изменений и без избыточно высокого блока.

***Моторная и сенсорная блокада при СА у беременных с СД в сроке гестации 34–37 нед. (рост более 165 см, доза бупивакаина — 12,5 мг, n = 24)***

Изучение характеристик развития двигательной блокады в исследуемой группе пациенток показало, что при СА у беременных с СА в сроке гестации 34–37 нед., ростом более 165 см расчетная доза бупивакаина 12,5 мг обеспечивала наступление необходимой степени моторного блока у всех 24 (100 %) беременных данной группы к 8-й мин исследования. Так, начиная со 2-й мин. у 14 (58 %) пациенток уже развивалась первая степень блока, далее к 4-й мин полная плегия была у 9 (37 %) женщин, к 6-й мин — у 18 (75 %) человек и на протяжении 8 мин наступала полная блокада (Бромейдж-II) у всех пациенток исследуемой группы. Характеристика развития анестезии при введении используемой дозы бупивакаина для данных пациенток при СА также демонстрирует достаточно быстрое прогрессирование и распространение до целевого уровня — 4–5-го грудных сегментов, чувствительной блокады: со 2-й мин 14 (58 %) пациенток имели нарушение чувствительности — первую степень анестезии, на 4-й мин у 16 (67 %) беременных развивалась первая степень блокады, у 8 (33 %) человек анестезия была полной. К 6-й мин полная утрата чувствительности на исследуемом уровне средних грудных сегментов

развивалась у 18 (75 %) пациенток, и далее ко времени начала оперативного вмешательства — через 8 мин от инъекции — полное обезболивание было у всех беременных. На протяжении оперативного вмешательства установленные границы чувствительной и двигательной блокады не изменялись. Изучение сенсорных и двигательных нарушений в зоне иннервации верхних грудных сегментов (выше 4-го грудного) показало отсутствие характерных для высокого спинального блока нарушений. Достижение и поддержание необходимого уровня гемодинамики (целевые значения артериального давления и частоты сердечных сокращений) осуществлялись инфузией стандартной дозы фенилэфрина, не отмечалось расстройств внешнего дыхания: параметры, характеризующие вентиляцию легких (частота дыхания, дыхательный объем) и уровень оксигенации (сатурация) были в пределах физиологических значений и не требовали дополнительной аппаратной поддержки. Клиническая оценка развития моторной блокады и всех видов чувствительности продемонстрировала, что доза гипербарического раствора бупивакаина 12,5 мг для СА у беременных с СД в сроке гестации 34–37 нед. и ростом более 165 см обеспечила целевой уровень чувствительной (4–5-й грудные сегменты) и моторной блокады (II степень по шкале Бромейджа) без признаков высокого спинального блока и, соответственно, изменений системной гемодинамики и эффективного дыхания.

***Моторная и сенсорная блокада при СА у беременных с СД в сроке гестации 34–37 нед. (рост менее 165 см, доза бупивакаина — 10 мг, n = 32)***

Характеристики особенностей развития наступления моторного блока продемонстрировали, что при СА у беременных с СД в сроке гестации 34–37 нед., ростом менее 165 см доза гипербарического раствора бупивакаина 10 мг вызывала быструю двигательную блокаду: со 2-й мин 19 (59 %) пациенток имели первую степень блока, к 4-й мин у всех беременных этой группы имелись признаки релаксации нижних конечностей (у 21 (68 %) женщины была первая степень и у 11 (32 %) — вторая степень двигательного блока). На 6-й мин полная утрата движений зафиксирована у 23 (72 %) женщин, у 11 (28 %) — моторный блок первой степени. В дальнейшем, к началу операции (8-я мин исследования) полный моторный блок (Бромейдж-II) наблюдался у 30 (94 %) пациенток, у 2 женщин (6 %) сохранились

движения в области голеностопных суставов — первая степень блокады. Во всех наблюдениях у пациенток этой группы степень релаксации нижних конечностей и мышц брюшной стенки была достаточной для выполнения оперативного вмешательства. Изучение характеристик развития сенсорной блокады используемой дозы гипербарического раствора бупивакаина при СА также продемонстрировало достаточно быстрое наступление необходимого уровня утраты чувствительности на целевом уровне 4–5-го торакальных сегментов. Начиная со 2-й мин у 20 (63 %) женщин отмечена первая степень сенсорной блокады, на 4-й мин исследования у 13 (41 %) беременных было полное обезбоживание, у 19 (59 %) — первая степень сенсорного блока. С 6-й мин полная анестезия (вторая степень сенсорного блока) на уровне средних торакальных сегментов развивалась у 25 (78 %) пациенток, и к 8-й мин полная утрата чувствительности на исследуемом уровне была достигнута у всех пациенток. Достигнутые степени двигательной и чувствительной блокады на протяжении всего периода операции не изменялись, обеспечивая достаточный уровень анестезиологической защиты. Изучение чувствительности выше 4-го грудного сегмента показало отсутствие нарушений определения теста укола иглой и дифференцировки прикосновения холодным предметом, отсутствовали изменения движений и нарушения чувствительности верхних конечностей. Поддержание стабильного уровня артериального давления осуществлялось инфузией стандартной дозы фенилэфрина, критических отклонений частоты сердечных сокращений и нарушений сердечного ритма не было ни в одном наблюдении, спонтанное дыхание было эффективным у всех пациенток, дополнительных действий по управлению величиной артериального давления и частоты сердечных сокращений, величины вентиляции легких и насыщения кислородом не применялось ни у одной пациентки.

Конечный клинический эффект развития блокады всех видов чувствительности показал, что вводимая доза гипербарического раствора бупивакаина 10 мг для СА у беременных с СД в сроке гестации 34–37 нед. и ростом менее 165 см обеспечивала целевой уровень анальгезии и моторного блока, не вызывала анестезию верхних грудных и цервикальных сегментов и обусловленных с этим характерных нарушений гомеостаза.

***Моторная и сенсорная блокада при СА у беременных с СД в сроке гестации 38–40 нед. (рост более 165 см, доза бупивакаина — 10 мг, n = 23)***

Изучение особенностей СА у беременных с СД в сроке гестации 38–40 нед., ростом более 165 см показало, что введение используемой дозы гипербарического раствора бупивакаина — 10,0 мг определяло постепенное наступление необходимой двигательной блокады у всех 23 (100 %) беременных данной группы на протяжении 8 мин исследования. Первая степень двигательной блокады начинала фиксироваться со 2-й мин у 14 (61 %) пациенток, в дальнейшем, к 4-й мин полное обездвиживание было у 10 (43 %) женщин, на 6-й мин — у 18 (78 %) человек, и в течение 8 мин наступала полная моторная блокада (Бромейдж-II) у 22 (96 %) пациенток данной группы, у 1 пациентки сохранялся двигательный блок первой степени. Во всех случаях наблюдения степень мышечной релаксации была достаточной для выполнения операции кесарева сечения. Особенность наступления сенсорной блокады вводимой дозы бупивакаина для данных пациенток при СА характеризуется быстрым наступлением утраты болевой чувствительности в зоне иннервации 4–5-го грудных сегментов. У 14 (61 %) пациенток отмечались проявления изменений чувствительности на 2-й мин, в дальнейшем, через 4 минуты от введения бупивакаина у 12 (53 %) беременных развивалась первая степень блокады, у 11 (47 %) человек отмечена полная анестезия. Через 6 мин полное обезбоживание на уровне средних торакальных сегментов развивалось у 20 (87 %) пациенток, и в дальнейшем, через 8 мин от инъекции полное обезбоживание в области исследуемых сегментов иннервации было у всех беременных. Дальнейших изменений границ сенсорного блока и степени двигательной блокады на протяжении оперативного вмешательства не отмечалось. Изучение параметров чувствительности и движений в области иннервации верхних грудных и шейных сегментов не выявило признаков непреднамеренно высокого распространения местного анестетика и проявлений высокой спинальной блокады. Во время наступления и на протяжении всей анестезии коррекция гемодинамических изменений осуществлялась внутривенной инфузией стандартной дозировки фенилэфрина, параметры внешнего дыхания, характеризующие поступление кислорода и элиминацию углекислого газа, находились в пределах физиологиче-

ских значений, дополнительного лечения и вспомогательной вентиляции не требовалось. Клинические характеристики развития двигательной и чувствительной блокады характеризовали избранную дозу гипербарического раствора бупивакаина — 10,0 мг для СА у беременных с СД в сроке гестации 38–40 нед. и ростом более 165 см как оптимальную, обеспечивающую необходимый уровень анестезии без развития высокого спинального блока и системных нарушений гемодинамики и функции внешнего дыхания.

**Моторная и сенсорная блокада при СА у беременных с СД в сроке гестации 38–40 нед. (рост менее 165 см, доза бупивакаина — 8,5 мг, n = 32)**

Особенности клинических проявлений развития моторной блокады при СА у беременных с СД в сроке гестации 38–40 нед., с ростом менее 165 см показали, что установленная доза гипербарического раствора бупивакаина — 8,5 мг вызывала быстрое наступление релаксации нижних конечностей и низа живота: со 2-й мин у 16 (50 %) пациенток развивалась первая степень блока, на 4-й мин все беременные имели признаки релаксации мышц нижних конечностей: у 17 (53 %) женщин наблюдалась первая степень и у 15 (47 %) — полная двигательная блокада. На 6-й мин полная утрата движений нижних конечностей отмечена у 24 (75 %) женщин, у 8 (25 %) был моторный блок первой степени. К началу оперативного вмешательства — на 8-й мин полная релаксация нижних конечностей (блок Бромейдж-II) отмечена у 30 (94 %) пациенток, в 2 случаях (6 %) сохранялись минимальные движения в области голеностопных суставов, которые были определены как первая степень блокады. У всех пациенток данной группы степень релаксации нижних конечностей, мышц таза и брюшной стенки была признана достаточной для выполнения оперативного вмешательства — кесарева сечения. Определение особенностей наступления чувствительной блокады от введенной дозы гипербарического раствора бупивакаина 8,5 мг для СА также демонстрировало быстрое наступление необходимого уровня утраты болевой чувствительности на исследуемом уровне 4–5-го грудных сегментов. Начиная со 2-й мин исследования у 17 (53 %) беременных проявлялись признаки первой степени сенсорной блокады, к 4-й мин исследования у 13 (41 %) беременных наступала полная анальгезия, у

19 (59 %) — первая степень сенсорного блока в области середины грудины. Полная анестезия (вторая степень сенсорного блока) на уровне средних грудных сегментов развивалась у 27 (84 %) пациенток через 6 мин от начала обезболивания, и на 8-й мин утрата болевой чувствительности на исследуемом уровне наступала у всех пациенток. В дальнейшем исследовании на протяжении операции установившиеся границы чувствительной блокады, а также степени двигательной и чувствительной блокады не изменялись. Определение особенностей чувствительности выше 4-го торакального сегмента не выявило нарушений детекции болевых и температурных раздражителей, также отсутствовали нарушения функции верхних конечностей. На фоне внутривенной инфузии терапевтических дозировок фенилэфрина отмечалось отсутствие значимых отклонений артериального давления и частоты сердечных сокращений. Спонтанное дыхание было эффективным на всем протяжении оперативного вмешательства, дополнительных лечебных мероприятий по поддержанию оксигенации, вентиляции и гемодинамики не требовалось ни в одном случае наблюдения. Суммарный клинический эффект вводимой дозы гипербарического раствора бупивакаина 8,5 мг для СА у беременных с СД в сроке гестации 38–40 нед. и ростом менее 165 см характеризовался быстрым развитием блокады всех видов чувствительности на уровне средних грудных сегментов без риска развития высокого спинального блока и расстройств дыхания и гемодинамики.

### Заключение

Разработанный метод СА с расчетом дозировки гипербарического раствора бупивакаина при операции кесарева сечения у беременных с СД, основанный на достижении полной и точной блокады в области 4–5-го торакальных сегментов с учетом основных факторов интратекального распространения анестетика, эффективен и обеспечивал необходимые уровни сенсорного и моторного блока и условия для выполнения оперативного родоразрешения у 100 % беременных с СД без риска развития высокого спинального блока и расстройств дыхания и кровообращения.



## Список литературы

1. Арбатская НЮ. Гестационный диабет. *Новости отечественной фармации*. 2021(1):25-26.
2. Багомедов РГ, Омарова ХМ. Различные виды анестезии при операции «кесарево сечение» (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;22(1):87-93.
3. ВОЗ. Глобальный доклад по диабету. Женева: ВОЗ; 2018. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 Май 17]. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5975>
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. *Терапевтический архив*. 2014;86(10):4-9.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Максимова МА. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» [Электронный ресурс]: метод. рекомендации. М.: Медиа Сфера; 2002. [дата обращения 2021 Май 17]. Режим доступа: [http://www.voed.ru/fcp\\_sd.htm](http://www.voed.ru/fcp_sd.htm)
6. Джоджуа ТВ, Говоруха ИТ, Тищенко АК. Принципы и практика регионарной анестезии в акушерстве [Электронный ресурс]. *Новости медицины и фармации*. 2008. [дата обращения 2021 Май 17]. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5975>
7. Дедова ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР, Григорян ОР, Есаян РМ, Калашников ВЮ, и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». 7-й вып. *Сахарный диабет*. 2015;18(1S):1-112. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM7078>
8. Мохорт ТВ, Карлович НВ. Изменения классификации сахарного диабета и современные подходы к диагностике. *Здравоохранение*. 2021;(2):38-47.
9. Неймарк МИ, Ковалев АИ. Течение физиологических родов у женщин с сахарным диабетом при различных видах анальгезии [Электронный ресурс]. *Медицина и образование в Сибири*. 2012(2). [дата обращения 2021 Май 17]. Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=681](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=681)
10. Овечкин АМ. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015;9(2):29-39.
11. Никонова АВ, Тишковский СВ, Гадомская ВИ, Давыдчик ЭВ, Гулинская О В. Сахарный диабет и беременность. Часть I. Влияние нарушений углеводного обмена на формирование плаценты и плода. Планирование беременности при сахарном диабете. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017(3):255-260. DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-3-255-260>
12. Simmons SW, Taghizadeh N, Dennis AT, Hughes D, Cyna AM. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10(10):CD003401. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003401.pub3>
13. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology*. 2007 Apr;106(4):843-863. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000264744.63275.10>

## References

1. Arbatskaya NY. Gestational diabetes. *News of Domestic Pharmacy*. 2021(1): 25-26. (In Russ.).
2. Bagomedow RG, Omarowa HM. Various types of anesthesia for cesarean section (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2015;22(1):87-93. (In Russ.).
3. WHO. Global report on diabetes. Geneva: WHO; 2018. [Electronic resource]. [date of access 2021 May 17]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5975>
4. Dedov II, Shestakova MV. Personalized therapy for diabetes mellitus: the path from disease to the patient. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(10):4-9. (In Russ.).
5. Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA. Federal target program "Diabetes mellitus" [Electronic resource]: method. recommendations. M.: Media Sphere; 2002. [date of access 2021 May 17]. Available from: [http://www.voed.ru/fcp\\_sd.htm](http://www.voed.ru/fcp_sd.htm) (In Russ.).
6. Jojua TV, Govorukha IT, Tishchenko AK. Principles and practice of regional anesthesia in obstetrics [Electronic resource]. *News of medicine and pharmacy*. 2008. [date of access 2021 May 17]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5975> (In Russ.).
7. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu, et al. Standards of specialized diabetes care. (7th edition). *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM7078>
8. Mohort TV, Karlovich NV. Changes in the classification of diabetes mellitus and modern approaches to its diagnostics. *Healthcare*. 2021;(2):38-47. (In Russ.).
9. Neimark MI, Kovalev AI. Course of physiological childbirth in women with diabetes mellitus with various types of analgesia [Electronic resource]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012(2). [date of access 2021 May 17]. Available from: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=681](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=681) (In Russ.).
10. Ovechkin AM. Postoperative pain: the state of the problem and current trends in postoperative pain relief. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2015;9(2):29-39. (In Russ.).
11. Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Hadomskaya VI, Davydchik EV, Gulinskaya OV. Diabetes mellitus and pregnancy. Part 1. Effect of carbohydrate metabolism disorders on the formation of the placenta and fetus. Planning of pregnancy in patients with diabetes mellitus. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;15(3):255-260. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-3-255-260>
12. Simmons SW, Taghizadeh N, Dennis AT, Hughes D, Cyna AM. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10(10):CD003401. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003401.pub3>
13. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology*. 2007 Apr;106(4):843-863. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000264744.63275.10>

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Римашевский Владислав Викторович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4516-8192>

e-mail: [rimwlad@gmail.com](mailto:rimwlad@gmail.com)

**Канус Иван Иванович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-4701>

e-mail: [kanus@mail.ru](mailto:kanus@mail.ru)

**Олецкий Валерий Эдуардович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6198-9340>

e-mail: [voletsky@gmail.com](mailto:voletsky@gmail.com)

**Uladzislau V. Rymasheuski**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4516-8192>

e-mail: [rimwlad@gmail.com](mailto:rimwlad@gmail.com)

**Ivan I. Kanus**, DMedSc, Professor, Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-4701>

e-mail: [kanus@mail.ru](mailto:kanus@mail.ru)

**Valery E. Aletski**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6198-9340>

e-mail: [voletsky@gmail.com](mailto:voletsky@gmail.com)

**Автор, ответственный за переписку / Corresponding author**

**Римашевский Владислав Викторович**

e-mail: [rimwlad@gmail.com](mailto:rimwlad@gmail.com)

**Uladzislau V. Rymasheuski**

e-mail: [rimwlad@gmail.com](mailto:rimwlad@gmail.com)

*Received / Поступила в редакцию 21.07.2021*

*Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021*

*Accepted / Принята к публикации 20.09.2021*



## Психическое здоровье и качество жизни у пациентов с язвенным колитом

© В. Е. Бандель<sup>1</sup>, Е. И. Михайлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гомельская городская клиническая больница № 1, г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить качество жизни (КЖ) и психоэмоциональное состояние у пациентов с язвенным колитом (ЯК) разной степени активности.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 52 пациента с ЯК и 52 здоровых добровольца (ЗД). Тестирование проводилось с использованием опросника по определению КЖ у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника IBDQ, шкалы тревоги и депрессии HAD и опросника А. М. Вейна.

**Результаты.** Пациенты с ЯК по сравнению со ЗД имеют более низкое КЖ по общему баллу ( $p < 0,05$ ), большую выраженность психологических проблем как по шкале тревоги ( $p < 0,05$ ), так и по шкале депрессии ( $p < 0,05$ ), а также у них чаще встречается синдром вегетативной дисфункции ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Метод оценки КЖ и психоэмоционального состояния у пациентов с ЯК обеспечивает получение точной научной информации о физическом, психологическом, эмоциональном и социальном статусе пациентов.

**Ключевые слова:** язвенный колит, качество жизни, психоэмоциональные нарушения.

**Вклад авторов:** Михайлова Е.И.: руководство работой, поиск источников литературы по теме исследования, создание концепции и постановка цели и задач исследования, написание статьи; Бандель В.Е.: сбор материала исследования, систематизация материала, анализ результатов и подготовка данных для написания статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Бандель ВЕ, Михайлова ЕИ. Психическое здоровье и качество жизни у пациентов с язвенным колитом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):42-46. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5>

## Mental health and quality of life in patients with ulcerative colitis

© Vitalina E. Bandel<sup>1</sup>, Elena I. Mikhailova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gomel City Clinical Hospital No. 1, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To study the quality of life (QoL) and psycho-emotional state in patients with different degrees of ulcerative colitis (UC) activity.

**Materials and methods.** The study involved 52 patients with UC and 52 healthy volunteers (HVs). The survey was performed using the questionnaire IBDQ, assessing the quality of life in patients with inflammatory bowel diseases, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the questionnaire by A.M. Vein.

**Results.** The patients with UC in comparison with the HVs have a lower QoL in the overall score ( $p < 0.05$ ), a greater severity of psychological problems both according to the anxiety scale ( $p < 0.05$ ) and to the depression scale ( $p < 0.05$ ), and they tend to develop the autonomic dysfunction syndrome more often ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The method of the QoL assessment and psycho-emotional state in patients with UC provides accurate scientific information about the physical, psychological, emotional and social status of the patients.

**Keywords:** ulcerative colitis, quality of life, psycho-emotional disorders.

**Author contributions.** Mikhailova E.I.: management of work, search for literature sources on the research topic, creation of a concept and setting the goal and objectives of the study, article writing; Bandel V.E.:



collection of research material, systematization of the material, analysis of results and preparation of data for article writing.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Bandel VE, Mikhailova EI. Mental health and quality of life in patients with ulcerative colitis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):42-46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5>

## Введение

Актуальность проблемы ЯК сегодня не подлежит сомнению, особенно с учетом как многообразия механизмов развития заболевания, так и недостаточной эффективности используемых лекарственных средств, развития серьезных осложнений и стойкой нетрудоспособности пациентов [1].

В то же время прогресс развития медицинской науки, изменение структуры заболеваемости населения и акцент на уважение прав пациента как личности привели в последние годы к созданию новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов лечения. Наряду с достоверными критериями, характеризующими «количество жизни», все шире стали применять критерии, характеризующие КЖ, поскольку стало очевидным, что объективное уменьшение патологических симптомов (данных физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследований) не обязательно сопровождается улучшением самочувствия пациента [2, 3, 4].

## Цель исследования

Оценить КЖ и выраженность психоэмоциональных нарушений у пациентов с ЯК.

## Материалы и методы

В исследование включено 52 пациента (28 мужчин и 24 женщины) с ЯК и 52 ЗД — 28 мужчин и 24 женщины. Диагноз заболевания выставлен на основании общепризнанных критериев, в том числе морфологического подтверждения. Активность язвенного колита оценивалась с помощью индекса Шредер (Mayo Clinic UC DAI) [5]. Все ЗД являлись европеоидами и не состояли в родстве. Они не имели клинических симптомов каких-либо заболеваний и не подвергались хирургическим вмешательствам.

С целью оценки КЖ пациентов применялся специфический опросник по опреде-

лению КЖ пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), для выявления возможных психоэмоциональных нарушений (ПЭН) использовались шкала тревоги и депрессии HAD (Hospital anxiety and depression scale) и опросник А. М. Вейна [6].

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ «Statistica», 10 фирмы StatSoft Inc. (США). Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При проведении исследования было установлено, что медиана (Me) значений КЖ, согласно опроснику IBDQ, у пациентов с ЯК соответствовала по общей оценке 112,0 (95 % ДИ: 104,0–120,0) баллам, по кишечным показателям — 34,0 (95 % ДИ: 30,0–38,0) баллам, по системным показателям — 16,5 (95 % ДИ: 13,0–18,0) балла, по социальным показателям — 19,0 (95 % ДИ: 16,0–20,0) баллам и по эмоциональным показателям — 44,0 (95 % ДИ: 42,0–46,0) баллам.

Медиана значений КЖ в группе здоровых добровольцев соответствовала по общему результату 194,0 (95 % ДИ: 188,0–199,0) баллам, по кишечным показателям — 60,0 (95 % ДИ: 59,0–62,0) баллам, по системным показателям — 31,0 (95 % ДИ: 30,0–32,0) баллу, по социальным показателям — 31,0 (95 % ДИ: 29,0–32,0) баллу и по эмоциональным показателям Me = 72,0 (95 % ДИ: 70,0–76,0) баллам. Сравнительный анализ двух групп показал, что пациенты с ЯК имеют более низкое КЖ по сравнению с группой ЗД по общему баллу ( $p = 0,0000005$ ), по кишечным ( $p = 0,0000004$ ), эмоциональным ( $p = 0,0000001$ ), социальным ( $p = 0,0000001$ ) и системным показателям ( $p = 0,0000001$ ).

Результаты исследования пациентов с ЯК по шкале HAD показали, что медиана значений по шкале тревоги составила 7,5 (95 % ДИ: 5,0–10,0) балла, по шкале депрессии — 7,5 (95 % ДИ: 6,0–10,0) балла. Сим-

птомы тревоги имели место у 27 (51,92 %) человек. Выраженная тревожность наблюдалась у 16 (30,7 %), а субклиническая — у 10 (19,2 %) испытуемых. Депрессия среди пациентов с ЯК встречалась у 26 (50,0 %) человек. Клинически выраженная депрессия выявлялась у 12 (23,07 %), субклиническая — у 10 (19,2 %) испытуемых.

Результаты исследования ЗД по шкале HAD показали, что медиана значений по шкале тревоги составила 2,0 (95 % ДИ: 1,0–2,0) балла, по шкале депрессии — 1,0 (95 % ДИ: 1,0–2,0) балл. Симптомы тревоги имели место у 6 (11,54 %) человек. Выраженная тревожность наблюдалась у 2 (3,85 %), субклиническая — у 4 (7,69 %) испытуемых. Депрессия встречалась у 4 (7,69 %) человек. Клинически выраженная депрессия

выявлялась у 1 (1,93 %), субклиническая — у 3 (5,77 %) испытуемых. При сравнении результатов тестирования двух групп по шкале HAD обнаружена большая выраженность психологических проблем у пациентов с ЯК как по шкале тревоги ( $p = 0,0000003$ ), так и по шкале депрессии ( $p = 0,0000004$ ).

Согласно опроснику А.М. Вейна, у 50 (86,0 %) пациентов с ЯК количество баллов превышало норму ( $> 15$  баллов) и свидетельствовало о наличии у них синдрома вегетативной дисфункции (СВД). Медиана значений составила 37,0 (95 % ДИ: 30,0–42,0) баллов. В контрольной группе при медиане 5,5 (95 % ДИ: 5,0–6,0) балла вегетативные нарушения наблюдались у 20 (38,46 %) опрошенных. Данные о проявлении СВД у пациентов с ЯК и группой ЗД представлены в таблице 1.

Таблица 1. Признаки СВД у пациентов с ЯК и ЗД  
Table 1. Signs of VVD in the patients with UC and in HVs

Показатели	Пациенты с ЯК		ЗД		Статистическая значимость различий p
	абс.	%	абс.	%	
1. Склонность при любом волнении					
к покраснению лица	20	38,46	11	21,15	0,03623
к побледнению лица	15	28,85	6	11,54	0,03936
2. Онемение или похолодание					
пальцев кистей, стоп	26	50,00	26	50,00	0,60061
целиком кистей, стоп	0	0,00	1	1,94	0,49512
3. Изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность)					
пальцев кистей, стоп	10	19,23	5	9,62	0,00015
целиком кистей, стоп	19	36,54	2	3,85	0,000005
4. Повышенная потливость					
	37	71,15	1	1,92	0,00001
5. Ощущение «сердцебиения», «замирания», «остановки сердца»					
	26	50,00	11	21,15	0,00414
6. Ощущение затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание					
	25	48,08	8	15,38	0,00075
7. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, болям					
	52	100,00	12	23,08	0,00001
8. Склонность к обморокам					
	14	26,92	5	9,62	0,04234
9. Приступообразные головные боли					
	36	69,23	8	15,38	0,00001
10. Снижение работоспособности, быстрая утомляемость					
	49	94,23	9	17,31	0,00001
11. Нарушения сна					
	48	92,31	10	19,23	0,00001

Изучение типа вегетативного статуса показало, что у пациентов с ЯК эйтонический тип встречался реже всего и имел место у 6 (11,54 %) человек. У них преобладали ваготонический и симпатикотонический типы, которые обнаруживались у 26 (50,0 %) и 20 (38,46 %) пациентов соответственно. У ЗД, напротив, наиболее встречаемым оказался эйтонический тип (29 человек, 55,77 %,  $p < 0,00001$ ). Ваготонический и симпатикотонический типы выявлялись реже и имели место у 13 (25,0 %,  $p < 0,0001$ ) и 10 (19,23 %,  $p < 0,0001$ ) пациентов соответственно. Среди

социальных параметров наиболее значимое влияние на КЖ пациентов с ЯК оказывал пол пациентов. Женщины по сравнению с мужчинами показали существенное снижение КЖ по всем сферам опросника IBQ (таблица 2), а также большую выраженность тревожных ( $Me = 10,5$  балла у женщин и  $Me = 5,0$  баллов у мужчин;  $p < 0,01$ ) и депрессивных ( $Me = 10,5$  балла у женщин и  $Me = 5,0$  баллов у мужчин;  $p < 0,001$ ) расстройств.

Таблица 2. Показатели КЖ в зависимости от пола по опроснику IBDQ-32  
Table 2. QoL indices depending on sex according to IBDQ-32

Показатель	Мужской пол		Женский пол		Статистическая значимость (p)
	Me	95 % ДИ	Me	95 % ДИ	
Кишечный	40	34,0–44,0	29	21,0–33,0	0,000010
Системный	11,5	11,0–14,0	19	17,0–20,0	0,000010
Эмоционально-психический	46	44,0–48,0	39	39,0–42,0	0,000051
Социальный	20,5	19,0–25	15	13,0–19,0	0,000035
Общий	97,5	85,0–104,0	129	116,0–133,0	0,000001

Согласно данным корреляционного анализа, более высокая степень тяжести ЯК и выраженность маркеров системного воспаления определяли более выраженные симптомы вегетативной дисфункции, личностной

тревожности и депрессии и снижали показатели КЖ. В свою очередь, выраженность психоэмоциональных нарушений отрицательно влияла на показатели КЖ. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа  
Table 3. Results of the correlation analysis

Переменная 1	Переменная 2	Коэффициент корреляции, t	Статистическая значимость, p
Кишечный фактор	Балл по опроснику IBDQ	0,713093	0,000001
	СОЭ	-0,193683	0,042702
	Гемоглобин	-0,345824	0,000296
	Активность заболевания	-0,428559	0,000007
Системный фактор	СОЭ	-0,221614	0,000402
	Гемоглобин	-0,437461	0,000005
	Активность заболевания	-0,569128	0,000003
Эмоциональный фактор	Опросник А. М. Вейна	-0,243520	0,010831
	IBDQ	0,528297	0,000003
	Активность заболевания	-0,441918	0,000004
	Гемоглобин	-0,415868	0,000014
Социальный фактор	Опросник А. М. Вейна	-0,198048	0,038238
	Активность заболевания	-0,389896	0,000045
IBDQ	Активность заболевания	-0,550449	0,000084
Тревога	Пол	-0,592515	0,000001
	Активность заболевания	-0,550449	0,000084
Шкала депрессии	Активность заболевания	0,432780	0,000006

## Выводы

1. ЯК приводит к значительному снижению КЖ и ПЭН у пациентов с ЯК, особенно лиц женского пола. Показатели КЖ и ПЭН статистически достоверно различаются в зависимости от выраженности атаки заболевания.

2. Концепция исследования КЖ и ПЭН является перспективным научным направлением и обеспечивает получение точной научной информации о физическом, психологическом, эмоциональном и социальном статусе пациентов.

## Список литературы

1. Green LW. Manual for scoring socioeconomic status for research on health behavior *Green LW Public Health Reports*. 1970;85:(9):815–827.  
2. Орлов ВА, Гиляревский СР. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине. Москва: НПО «Союзмединформ»; 1992. 66 с.

3. Сизова АВ. Оценка качества жизни в современной медицине *Научно-практическая ревматология*. 2003;(2):38–56 [дата обращения 2021 июнь 29]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-kachestva-zhizni-v-sovremennoy-meditsine>



4. Helzer JE, Stillings WA, Chammas S, Norland CC, Alpers DH. A controlled study of the association between ulcerative colitis and psychiatric diagnoses. *Dig Dis Sci*. 1982 Jun;27(6):513-518.

DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01296730>

5. Шептулин АА. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001;(5):8-12.

6. Халиф ИА. Лечебная тактика при язвенном колите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006;16(3):58-62.

## References

1. Green LW. Manual for scoring socioeconomic status for research on health behavior *Public Health Reports*. 1970;85(9):815-827.

2. Orlov VA, Gilyarevsky SR. Problems of studying the quality of life in modern medicine. Moscow: NGO "Soyuzmedinform"; 1992; 66 p. (In Russ.).

3. Sizova LV. Assessment of the quality of life in modern medicine. *Rheumatology Science and Practice*. 2003;(2):38-56 [date of access 2021 June 29]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/v/otsenka-kachestva-zhizni-v-sovremennoy-meditzine> (In Russ.).

4. Helzer JE, Stillings WA, Chammas S, Norland CC, Alpers DH. A controlled study of the association between ulcerative colitis and psychiatric diagnoses. *Dig Dis Sci*. 1982 Jun;27(6):513-518.

DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01296730>

5. Sheptulin AA. Ulcerative colitis: modern concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2001;(5):8-12. (In Russ.).

6. Caliph IL. Therapeutic tactics for ulcerative colitis *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2006;16(3):58-62. (In Russ.).

## Информация об авторах / Information about the authors

**Бандель Виталина Евгеньевна**, врач-терапевт, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-7489>  
e-mail: [sjuzan.hejli@yandex.by](mailto:sjuzan.hejli@yandex.by)

**Михайлова Елена Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: [Elena.Mikhailova@tut.by](mailto:Elena.Mikhailova@tut.by)

**Vitalina E. Bandel**, therapist, Gomel City Clinical Hospital No. 1

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-7489>

e-mail: [sjuzan.hejli@yandex.by](mailto:sjuzan.hejli@yandex.by)

**Elena I. Mikhailova**, DMedSc, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: [Elena.Mikhailova@tut.by](mailto:Elena.Mikhailova@tut.by)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Михайлова Елена Ивановна**

e-mail: [Elena.Mikhailova@tut.by](mailto:Elena.Mikhailova@tut.by)

**Elena I. Mikhailova**

e-mail: [Elena.Mikhailova@tut.by](mailto:Elena.Mikhailova@tut.by)

Received / Поступила в редакцию 12.05.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021

УДК 616.98:578.834.1]:615.859-052

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-6>

## Аналитическая оценка стационарного ведения пациентов с инфекцией COVID-19

© О. Л. Никифорова, Н. В. Галиновская, П. Н. Ковальчук

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Провести аналитическую оценку динамики состояния пациентов с инфекцией COVID-19 в условиях больничной организации здравоохранения с учетом коморбидных заболеваний.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы 96 медицинских карт пациентов больничных организаций, заполненных в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3».

**Результаты.** Медиана возраста для женщин, прошедших стационарное лечение по поводу пневмонии, ассоциированной с COVID-19, составила 58 лет [45; 66], мужчин — 58 лет [39; 64]. Все пациенты проходили клиническое обследование согласно временным протоколам. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями у пациентов с инфекцией COVID-19 являлись: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, хронический пиелонефрит, ожирение. Полиморбидность была выявлена у 49 % пациентов. У большинства пациентов пневмония, ассоциированная с инфекцией COVID-19, имела среднюю степень тяжести. (75 % от всех обследованных). У пациентов с легким течением пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови составило 2,1, тогда как у пациентов с тяжелым течением — 8,82, что коррелировало с традиционными прогнозными показателями: уровнем С-реактивного белка, Д-димеров, лактатдегидрогеназы.

**Заключение.** Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам периферической крови является простым и доступным методом прогноза в отношении течения инфекции COVID-19 у коморбидных пациентов.

**Ключевые слова:** инфекция COVID-19, коморбидные заболевания, прогностический показатель.

**Вклад авторов.** Никифорова О.Л., Галиновская Н.В., Ковальчук П.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Никифорова ОЛ, Галиновская НВ, Ковальчук ПН. Аналитическая оценка стационарного ведения пациентов с инфекцией COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):47-56. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-6>

## Analytical assessment of hospital management of patients with COVID-19

© Olga L. Nikiforova, Natalya V. Galinovskaya, Peter N. Kovalchuk

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective.** To conduct an analytical assessment of the dynamics of the state of patients with COVID-19 in the conditions of a clinical healthcare organization taking into account comorbid diseases.

**Materials and methods.** 96 in-patients' medical records kept in the state healthcare institution "Gomel City Clinical Hospital No.3" have been retrospectively analyzed.

**Results.** The median age for women having undergone hospital treatment for pneumonia associated with COVID-19 was 58 years [45; 66], for men — 58 years [39; 64]. All the patients underwent a clinical examination according to temporary protocols. The most frequent comorbid diseases in the patients with COVID-19 were: arterial hypertension, ischemic heart disease, non-alcoholic liver disease, diabetes mellitus, chronic pyelonephritis, obesity. Polymorbidity was revealed in 49 % of the patients. Most patients had moderately severe pneumonia associated with COVID-19 (75 % of all the surveyed patients). In the patients with a mild course of pneumonia associated with COVID-19, the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the peripheral blood

was 2.1, whereas in the patients with a severe course — 8.82, which correlated with traditional prognostic indicators — the levels of C-reactive protein, d-dimers, lactate dehydrogenase.

**Conclusion.** The neutrophil-to-lymphocyte ratio in the peripheral blood is a simple and affordable method of COVID-19 course prediction in comorbid patients.

**Keywords:** COVID-19, comorbid diseases, prognostic indicator.

**Author contributions.** Nikiforova O.L., Galinovskaya N.V., Kovalchuk P.N.: concept and design of research, material collection, statistical data processing, editing, discussion of the data obtained, overview of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Nikiforova OL, Galinovskaya NV, Kovalchuk PN. Analytical assessment of hospital management of patients with COVID-19. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):47–56. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-6>

## Введение

Сегодня одной из глобальных проблем здравоохранения является пандемия, вызванная вирусом семейства SARS-COV-2 [1]. Возникнув вспышкой в г. Ухань (Китайская Народная Республика) в 2019 г., она стремительно распространилась по всей территории этой страны, а впоследствии и по всему земному шару [1, 2, 3]. В настоящее время с инфекцией COVID-19 и ее последствиями столкнулись врачи всех специальностей. Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией возрастзависима: наиболее подвержены ей лица старше 60 лет [2]. Однако по мере течения пандемии накапливается все больше данных о возможных тяжелых формах у детей и лиц молодого возраста. Несмотря на всевозможные мероприятия, осуществляемые всеми странами, как ограничительного характера, так и повсеместно проводимую вакцинацию, эпидемическая ситуация по инфекции COVID-19 остается по-прежнему сложной. Эксперты Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University отмечают некоторую общую стабилизацию инфицированных вирусом SARS-CoV-2, однако в некоторых странах, таких как Индия, наблюдается неуклонный рост заболевших и умерших [3]. Так, на 04.06.2021 г. по данным JHU CSSE, в мире инфекцией COVID-19 заболели 172218608 человек, умерло 3703332, выздоровели 109763504 человека. В Республике Беларусь всего было инфицировано 396869 человек, умерло 2882, выздоровели 388632 человека (JHU CSSE). Наиболее неблагоприятны по заболеваемости и смертности от инфекции COVID-19: Соединенные Штаты Америки (США), в которых заболели 33327013 человек, умерло — 596443; Индия: заболело 28574350 человек, умерло — 340702; Респу-

блика Бразилия: заболело 16803472 человека, умерло — 469388 [3].

Патогенез инфекции COVID-19 строго детерминирован во времени [2, 4]. После инкубационного периода средней длительностью 5–7 дней у зараженного возникают такие симптомы, как потеря обоняния и вкуса, кашель, повышение температуры тела, слабость, головная боль, диарея, полиморфная кожная сыпь [1, 2, 5]. К 10–11-м суткам заражения в ранней легочной стадии возникают легочные проявления в виде пневмонита (вирусопосредованной пневмонии), а также появляются признаки иммунной дисрегуляции. В поздней легочной стадии (IV период) нарастают проявления системного воспаления, гипоксии, формируются проявления «цитокинового шторма», системных осложнений коронавирусной инфекции [2, 4]. У реконвалесцентов могут быть отмечены поздние осложнения инфекции COVID-19 в виде аносмии, вторичного бактериального инфицирования, легочного фиброза, нарушения ритма и проводимости сердца, миокардитов, миокардиодистрофий, аутоиммунных поражений нервной системы, которые наиболее часто регистрируются через 4–6 нед. от момента заражения [6].

За прошедший год международным сообществом было проведено большое количество мультицентровых исследований, которые определили факторы риска заболеваемости: (артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела (ИМТ), сахарный диабет (СД), заболевания сердечно-сосудистой системы (ЗССС), прогнозные параметры тяжелого течения инфекции COVID-19 [1, 2, 5]. Большую клиническую значимость показали лабораторные (уровень С-реактивного белка (СРБ), Д-димеров, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [7]) и инструментальные (результаты



компьютерной томографии, ультразвукового сканирования легких) исследования. Было доказано, что уровни СРБ, Д-димеров и АДГ являются предикторами прогрессирования и неблагоприятного прогноза течения инфекции COVID-19 [7]. А уровень Д-димеров считается одним из показателей, отражающих объективное состояние свертывающей системы крови и риск тромбозомболических осложнений [8]. Также очень важно определить у пациента риск возникновения сложных нарушений ритма сердца и внезапной смерти. Предиктором данной патологии стала длительность интервала QT, легко определяемая на электрокардиограмме (ЭКГ) [9]. Лекарственный препарат «Гидроксихлорохин», который применяется в терапии инфекции COVID-19, вызывает аритмогенные эффекты в виде удлинения интервала QT, брадикардии, атриовентрикулярной блокады [10].

Ряд исследований был посвящен поиску предиктора прогрессирования и смертности от инфекции COVID-19. Одним из таких предикторов стал Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) — отношение нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови [11, 12]. Полученные данные свидетельствуют о том, что NLR может использоваться в качестве маркера системного воспаления и использоваться в клинической практике для выявления потенциально тяжелых случаев заболеваний на ранней стадии их развития [13]. Учитывая тот факт, что тяжелые формы течения инфекции COVID-19 непосредственно связаны с выраженностью системного воспаления [4], применение этого критерия для прогнозирования тяжелых форм представляется вполне обоснованным. Кроме того, в патогенезе

коморбидных заболеваний, описанных нами ранее у пациентов с инфекцией COVID-19, таких как АГ, ИБС, СД, ХБП, доказано ранее участие системного воспаления.

Однако до настоящего времени этот список пополняется простыми и доступными для широкой клинической практики методами в связи с расширением представлений о патогенезе заболевания и влиянии на его течение коморбидных заболеваний, что и определило цель настоящего исследования.

### Цель исследования

Определить прогностический параметр тяжелого течения COVID-инфекции у пациентов с коморбидными заболеваниями.

### Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ 96 медицинских карт пациентов больницы организации здравоохранения с инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» (ГУЗ «ГГКБ № 3») в мае 2020 г. Отбор медицинских карт для анализа проводился случайным методом. Дизайн исследования — ретроспективное, поперечное. Критерий включения: наличие подтвержденной инфекции COVID-19.

В сформированной группе большинство пациентов составляли женщины — 60 чел. (6,2,5 %); на долю мужчин приходилось 37,5 % (36 чел.). Медиана возраста для женщин составила 58 лет [45; 66], мужчин — 58 лет [39; 64]. Распределение группы по возрастным категориям представлено в таблице 1.

Таблица 1. Возрастное распределение пациентов с инфекцией COVID-19  
Table 1. Age distribution of the patients with COVID-19

Возраст пациентов	Абсолютное число (n = 96)	%
18–29 лет	3	3,1
30–39 лет	14	14,6
40–49 лет	14	14,6
50–59 лет	23	24
60–69 лет	25	26
70–79 лет	12	12,5
80–89 лет	5	5,2
90 лет и более	0	0

Как следует из данных таблицы 1, большинство пациентов составили две группы: возрастные категории 30–49 лет и 50–79 лет. Полученные данные несколько отличаются от приведенных в международных анали-

тических обзорах [2, 5], в которых тяжелое течение и течение средней степени тяжести инфекции COVID-19 наблюдалось преимущественно у лиц пожилого возраста старше 65 лет.

Диагноз инфекции COVID-19 был установлен посредством обнаружения генетического материала SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР) у 52 (54 %) пациентов; методом экспресс-теста (иммунохроматографического анализа) — у 28 (29 %) человек; одновременно методами ПЦР и экспресс-теста — у 14 (15 %) пациентов. В 2 % случаев (2 чел.) ПЦР и экспресс-тесты были отрицательные, а диагноз инфекции COVID-19 выставлен на основании характерной клинической картины при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК).

Для верификации диагноза «Вирусная пневмония» и динамического наблюдения за состоянием пациента использовались рентгенография органов грудной клетки (Rtg-графия ОГК) и МСКТ ОГК.

Динамическое наблюдение пациентов включало термометрию, пульсоксиметрию, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, Rtg-графию ОГК, МСКТ ОГК.

После пройденного курса стационарного лечения 3 (3 %) пациента были переведены в учреждение здравоохранения «Гомельская областная детская клиническая больница медицинской реабилитации «Живица», которое перепрофилировано на реабилитацию пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с инфекцией COVID-19. Остальные 87 (91 %) пациентов были выписаны для дальнейшего лечения и наблюдения на амбулаторный этап.

За май 2020 г. умерло 6 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «ГГКБ № 3» г. Гомеля. Из умерших 1 мужчина в возрасте 62 лет и 5 женщин, средний возраст которых составил 75,6 года. Основной причиной смерти у всех пациентов явилась

ИБС: атеросклеротическая болезнь сердца, осложнившаяся гидротораксом и гидроперикардом у 1 пациента, хронической болезнью почек (ХБП) — у 2 пациентов, ХБП и гипертрансаминаземией — у 1 пациента, тромбоэмболическими осложнениями — у 1 пациента, и декомпенсация ИБС в совокупности с полиморбидностью — у 1 пациента.

Все полученные данные заносились в электронную базу данных и обрабатывались с помощью методов описательной и непараметрической статистики на базе программы «Statistica», 10.0. Данные, не соответствующие нормальному распределению, были представлены в виде медианы (Med) и верхнего-нижнего квартилей (LQ–UQ). Для оценки различий между двумя независимыми группами использовали критерий Манна — Уитни. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Прогностическое значение NLR у пациентов с инфекцией COVID-19 определялось при помощи нелинейного регрессионного анализа; визуализация результата представлена по данным одномерного анализа ANOVA.

### Результаты и обсуждение

Распределение коморбидных заболеваний, выявленных в исследуемой группе, представлено в таблице 2. При этом полиморбидность была выявлена у 47 (49 %) пациентов.

Из 96 пациентов, прошедших лечение инфекции COVID-19 в условиях больницы организации здравоохранения, не имели сопутствующих заболеваний 22 чел. (23 %); имели одно заболевание — 27 чел. (28 %), два — 19 чел. (20 %), три и более — 28 чел. (29 %).

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у пациентов с инфекцией COVID-19  
Table 2. Structure of comorbid pathology in the patients with COVID-19

Сопутствующие заболевания	Абсолютное число пациентов (n = 96)	%
АГ	45	4,9
ИБС	41	42,7
Неалкогольная жировая болезнь печени	21	21,9
СД	12	12,5
Пиелонефрит	11	11,5
Избыточная масса тела	8	8,3
Новообразование	3	3,1
Миокардиодистрофия	2	2,1
Анемия	2	2,1
Аутоиммунный тиреоидит	1	1
Системная красная волчанка	1	1
Бронхиальная астма	1	1

Как следует из представленных данных, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с инфекцией COVID-19 были ЗССС, что соответствует международным данным [2, 5, 14]. На втором месте располагались СД и хроническая болезнь почек.

Несколько изменена структура сопутствующих болезней у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19. Среди них (19 человек) преобладали лица с диагнозом ИБС (18 чел., 95 %), АГ (16 чел., 84 %), ХБП (6 чел., 32 %), ИМТ (6 чел., 32 %). СД был выявлен только у 2 пациентов, что составило 11 %. Из представленных данных следует ухудшение прогноза течения инфекции COVID-19 в группе лиц с наличием ЗССС, что соответствует международному опыту [5, 14].

Из всех обследованных пациентов только у 1 чел. (1 %) инфекция COVID-19 протекала без пневмонии. Пневмония легкой степени тяжести была выявлена, по данным МСКТ, у 4 (4 %) пациентов; средней степени тяжести — у 72 чел. (75 %); тяжелой — у 19 чел. (19 %). При этом средняя длительность пребывания в больничной организации от степени тяжести пневмонии практически не зависела: у пациентов с легкой степенью тяжести пневмонии она составила в медиане 12,3 дня; средней степени тяжести и тяжелой степени — 12,9 дня.

Авторы хотели бы отметить лучевую нагрузку, полученную пациентами при выполнении исследования. Предельная доза облучения населения в Республике Беларусь составляет не более 5 мЗв в год. Минимальная лучевая нагрузка составила 0,18 мЗв, максимальная — 13,78 мЗв. Облучение до 1 мЗв получили 7 (7 %) пациентов; средняя доза облучения в этой подгруппе составила 0,5 мЗв. Лучевую нагрузку до 5 мЗв получили 42 (44 %) пациента (средняя доза — 3,74 мЗв). До 10 мЗв получил 41 чел. (43 %) (средняя доза — 7,18 мЗв). Свыше 10 мЗв лучевая нагрузка имела место у 6 (6 %) пациентов (средняя доза — 11,16 мЗв). Таким образом, 47 (49 %) пациентов получили лучевую нагрузку от 5 до 13,78 мЗв. В ряде исследований доказано, что общее воздействие диагностического облучения связано со значительно повышенным риском развития рака щитовидной железы и требует дальнейшего динамического наблюдения за пациентами, получившими лучевую нагрузку свыше предельно допустимой дозы облучения [15].

Удлинение интервала QT свыше 0,44 мс. было отмечено у 11 (12 %) пациентов; удлинение интервала QT свыше 0,5 мс. не отмечалось.

У пациентов с инфекцией COVID-19 без пневмонии и пневмонией легкой степени тяжести, в отличие от тяжелой, повышения уровня СРБ не отмечалось (рисунок 1).

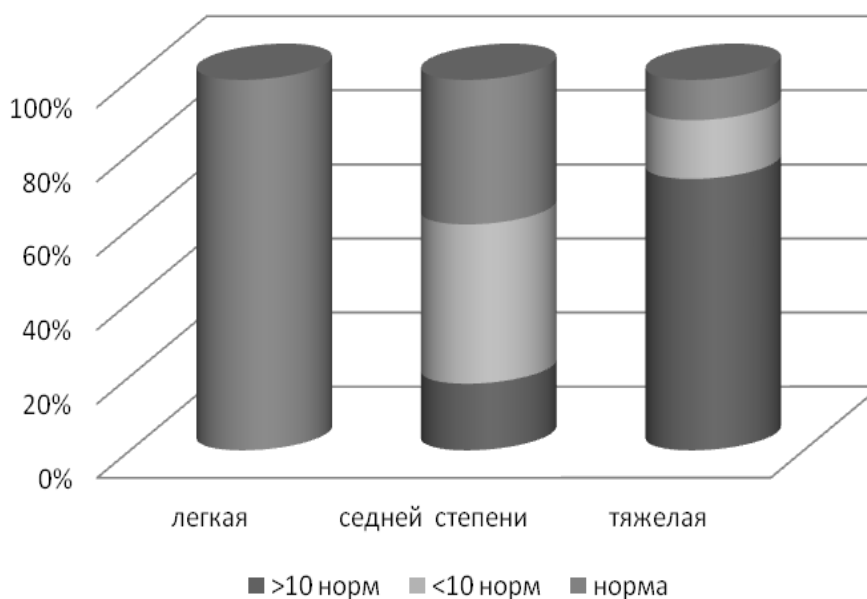


Рисунок 1. Распределение уровня СРБ в зависимости от тяжести сопутствующей вирусной пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19

Figure 1. Distribution of the CRP level depending on the severity of concomitant viral pneumonia in the patients with COVID-19



Среди пациентов со средней степенью тяжести пневмонии на фоне инфекции COVID-19 у 28 чел. (39 %) уровень СРБ был в пределах нормальных величин (0–6 мг/л), у 31 чел. (43 %) наблюдалось его увеличение — СРБ было до 10 норм (7–60 мг/л); у 13 чел. (18 %) уровень СРБ превышал 10 норм (< 61 мг/л).

При этом у 2 (11 %) пациентов из 19 с тяжелым течением пневмонии на фоне инфекции COVID-19 уровень СРБ был в пределах нормальных величин; у 3 чел. (16 %) увеличение СРБ было до 10 норм и у 14 (74 %) уровень СРБ превышал 10 норм. У 2 умерших пациентов из последней подгруппы СРБ существенно превышал нормальные значения.

На представленной диаграмме видно, что показатель СРБ в обследованной группе был не жестко связан с наличием пневмонии, однако довольно четко указывал на тяжесть течения инфекции COVID-19.

У 1 (25 %) пациента с пневмонией легкой степени тяжести было отмечено повышение уровня Д-димеров до — 10 норм (251–2500 нг/мл). Среди пациентов со средней степенью тяжести пневмонии COVID-19 у 54 чел. (75 %) уровень Д-димеров был в пределах нормальных величин (0–250 нг/мл); у 16 чел. (22 %) наблюдалось его повышение до 10 норм (251–2500 нг/мл); у 2 чел. (3 %) уровень Д-димеров превышал 10 норм (< 2500 нг/мл).

Только у 7 (37%) пациентов с тяжелым течением пневмонии COVID-19 уровень Д-димеров был в пределах нормальных величин; у 5 чел. (26%) увеличение Д-димеров было до 10 норм; у 7 чел. (37 %) уровень Д-димеров превышал 10 норм. Среди умерших пациентов у 2 чел. (33 %) отмечено повышение уровня Д-димеров до 10 норм и у 4 чел. (67 %) — превышение более 10 норм (рисунок 2).

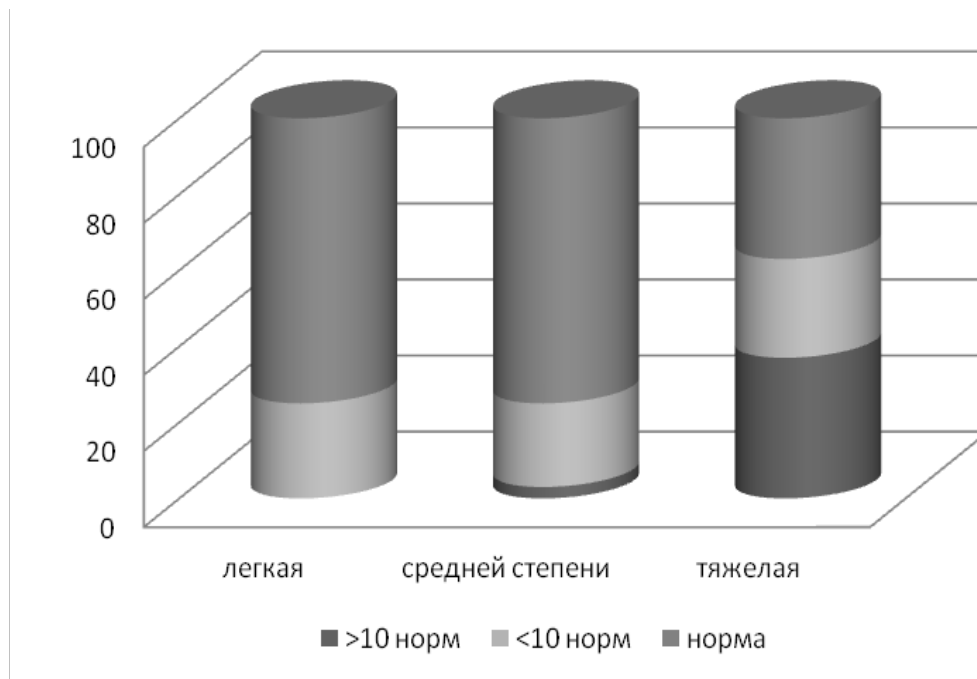


Рисунок 2. Распределение уровня Д-димеров в зависимости от тяжести сопутствующей вирусной пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19  
 Figure 2. Distribution of the level of D-dimers depending on the severity of concomitant viral pneumonia in the patients with COVID-19

Как следует из представленных данных, уровень Д-димеров в нашем исследовании не коррелировал с тяжестью легочных осложнений инфекции COVID-19, хотя и был значимо выше при тяжелой форме.

У всех пациентов проводилась оценка уровня АДГ в биохимическом анализе крови. У пациентов с инфекцией COVID-19 без пневмонии и пневмонией легкой степени

тяжести повышения уровня АДГ не отмечалось. Среди пациентов со средней степенью тяжести пневмонии COVID-19 у 42 (58 %) уровень АДГ был в пределах нормальных величин (225–450 Ед/л); у 30 чел. (42 %) увеличение уровня АДГ не превышало 10 норм (451–4500 Ед/л) (рисунок 3).

У 9 (47 %) пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне инфекции COVID-19

уровень ЛДГ был в пределах нормальных величин, у 10 чел (53 %) увеличение ЛДГ превышало 10 норм. Среди умерших пациентов уровень ЛДГ был в пределах нормальных величин у 3 чел. (50 %) и у 3 чел. (50 %) повы-

шался в пределах до 10 норм. Превышения уровня ЛДГ свыше 10 норм (< 4500 Ед/л) в нашем исследовании ни у одного пациента не отмечалось (рисунок 3).

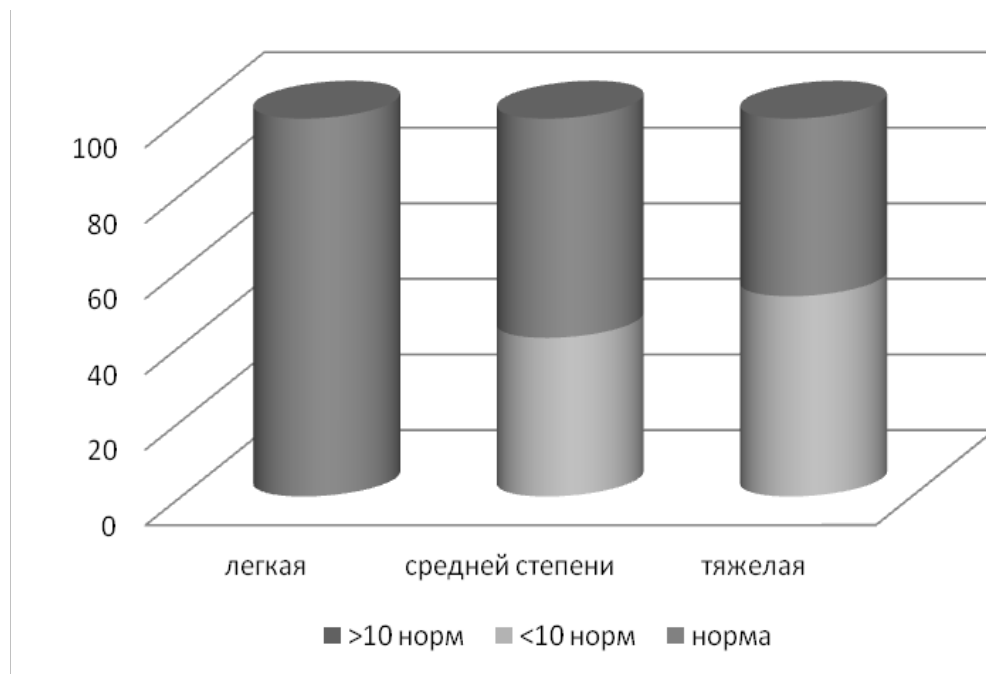


Рисунок 3. Распределение уровня ЛДГ в зависимости от тяжести сопутствующей вирусной пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19  
 Figure 3. Distribution of the LDH level depending on the severity of concomitant viral pneumonia in the patients with COVID-19

На основании представленных на рисунке данных можно сделать вывод, что уровень ЛДГ можно использовать в качестве прогностического критерия только в комплексе с иными параметрами, приведенными выше.

Данные о полученных в течение первых трех суток значениях NLR у пациентов обследованных групп представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели NLR в зависимости от тяжести инфекции COVID-19  
 Table 3. NLR indicators depending on the severity of COVID-19

Степень тяжести инфекции COVID-19	Количество пациентов (n = 96), %	NLR, Med [UQ, LQ]
Инфекция COVID-19 без пневмонии	1 (1 %)	0,8 [0,8]
COVID-19 пневмония легкой степени тяжести	4 (4 %)	1,58 [1,53; 1,93]
COVID-19 пневмония средней степени тяжести	72 (75 %)	2,07 [1,47; 2,91]
COVID-19 пневмония тяжелой степени тяжести;	19 (20 %)	7,7 [4,38; 13,67]*+
из них с летальным исходом	6 (6 %)	9,33 [5,43; 13,67] <sup>o</sup>

\*p < 0,001 при сравнении подгруппы пациентов с пневмонией тяжелой степени тяжести и легкой;  
 +p < 0,001 при сравнении подгруппы пациентов с пневмонией тяжелой степени тяжести и средней степени;  
<sup>o</sup>p < 0,001 при сравнении подгруппы пациентов, выписанных из больницы организации, и умерших

Из данных таблицы видно, что наибольшее значение NLR соответствует наибольшей тяжести течения инфекции COVID-19, что подтверждается данными мировой ли-

тературы [11, 12, 13]. Также авторами был определен уровень NLR в зависимости от исхода пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19 (рисунок 4).

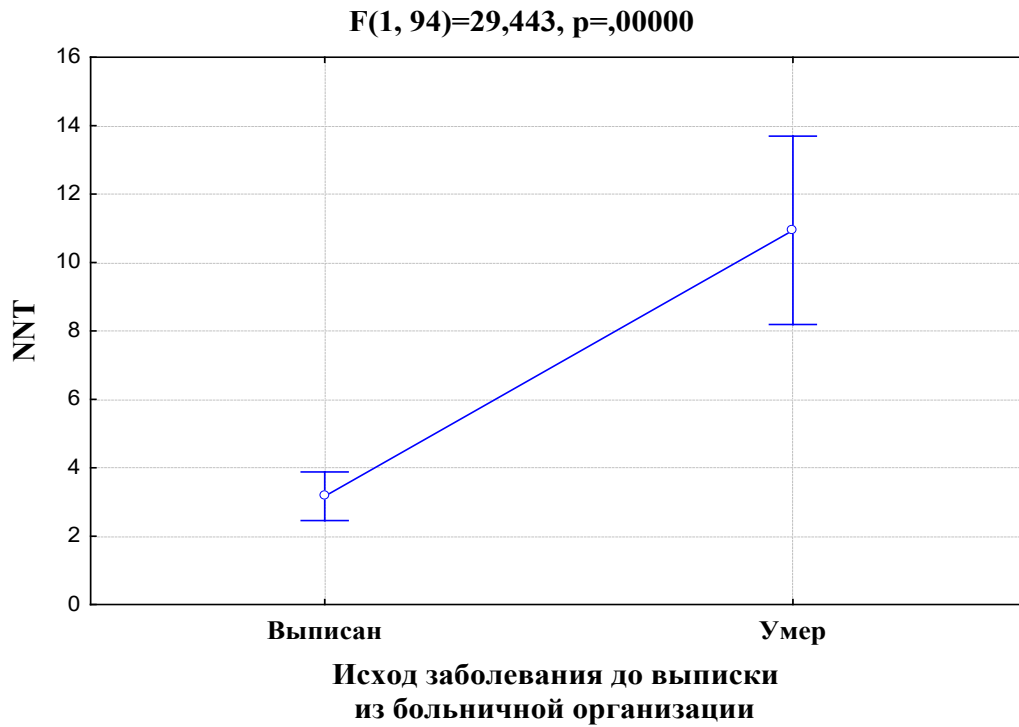


Рисунок 4. Распределение уровня NLR в зависимости от исхода вирусной пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19

Figure 4. Distribution of the NLR level depending on the outcome of viral pneumonia in the patients with COVID-19

$\chi^2 = 12,25$ ,  $p < 0,001$  — это прогностический показатель для исхода инфекции. По результатам анализа, данная разница является статистически достоверной.

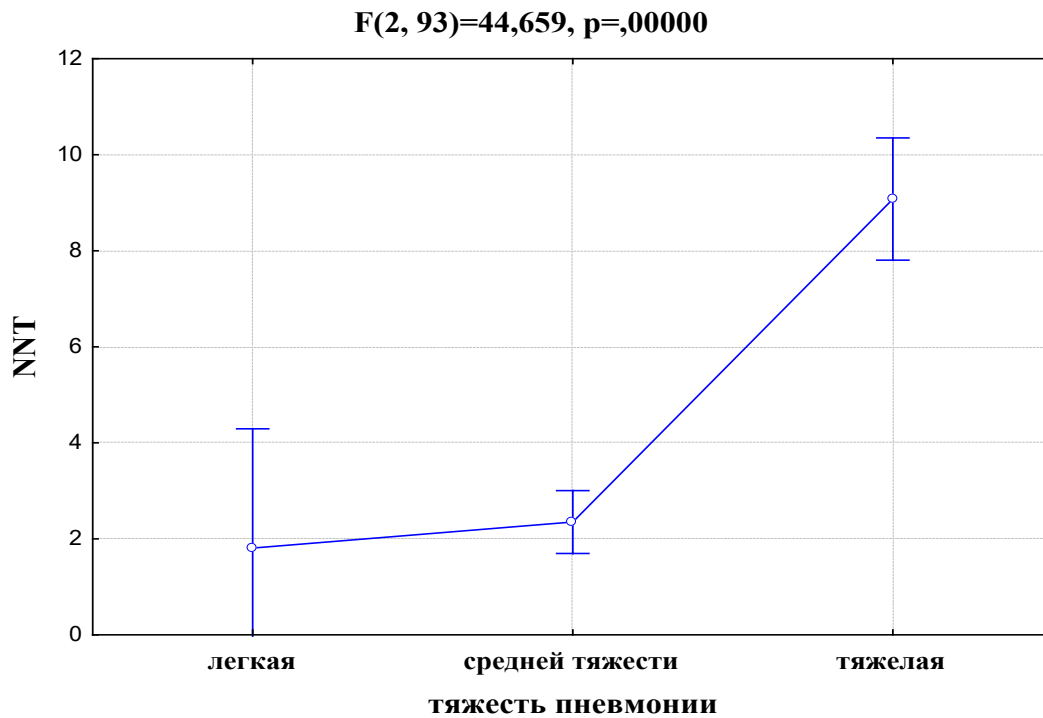


Рисунок 5. Распределение уровня NLR в зависимости от тяжести сопутствующей вирусной пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19

Figure 5. Distribution of the NLR level depending on the severity of concomitant viral pneumonia in the patients with COVID-19



$\chi^2 = 54,4$ ,  $p < 0,001$  — это прогностический показатель для тяжести пневмонии. Уровень NLR в зависимости от тяжести пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19 представлен на рисунке 5. Как видно, с возрастанием степени тяжести пневмонии наблюдается значимое увеличение NLR, что позволяет с начала заболевания определить прогноз инфекции COVID-19 у конкретного пациента.

## Заключение

Наиболее частым коморбидным фоном инфекции COVID-19 являлись АГ, ИБС, неалкогольная жировая болезнь печени, СД, хронический пиелонефрит, ожирение. Полиморбидность наблюдалась у 49 % пациентов.

Все представленные заболевания ассоциировались с наличием хронического системного воспаления, что и усугубляло течение инфекции COVID-19.

Предложенный показатель NLR был ассоциирован с тяжелым течением заболевания. Простота вычисления и интерпретации предполагает возможность его широкого использования в клинической практике.

Высокая заболеваемость и смертность, различные осложнения инфекции COVID-19 требуют детальной разработки рекомендаций по эффективному прогнозированию и дифференцированному лечению пациентов с различным течением заболевания.

## Список литературы

1. Баздырев ЕД. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):6-16. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16>
2. Попович ЮГ, Рахимова РЖ, Ахметжанова ДО. COVID-19 – новая инфекция XXI века. *Наука и здравоохранение*. 2020;4(22):15-23. DOI: <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.002>
3. COVID-19 Map – Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G, COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:66-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
5. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun*. 2020;112:102473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102473>
6. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451-457. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>
7. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
8. Rostami M, Mansouritorghabeh H, D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(11):1265-1275. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>
9. Ковальчук ЛС. Синдром удлиненного интервала QT и его роль в возникновении сложных нарушений ритма сердца и внезапной смерти. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;(3):13-19. [дата обращения 2021 июнь 10]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1705>
10. Леонова МВ. Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):15-21. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200270>
11. Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;25:505-514. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1915773>
12. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):647. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>
13. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
14. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(10):2188-2192. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>
15. Han MA, Kim JH. Diagnostic X-Ray Exposure and Thyroid Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018;28(2):220-228. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0159>

## References

1. Basdirev ED. Coronavirus infection is an actual problem of the XXI century. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2020;9(2):6-16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16>
2. Popovich YG, Rakhimova RJ, Akhmetzhanov DO. COVID-19 is a new XXI century infection. *Science and healthcare*. 2020;4(22):15-23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.002>
3. COVID-19 Map – Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G, COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:66-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
5. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun*. 2020;112:102473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102473>
6. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, et al. Secondary infections in patients hospitalized with

COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):451-457.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.021>

7. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-10.

DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>

8. Rostami M, Mansouritorghabeh H, D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(11):1265-1275.

DOI: <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>

9. Kovalchuk LS. Long QT syndrome and its role in THE development of severe heart rhythm disturbances and sudden death. *Health and Ecology Issues.* 2016;(3):13-19. [date of access 2021 June 10]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1705> (In Russ.).

10. Leonova MV. Cardiotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection. *Consilium Medicum.* 2020;22(10):15-21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200270>

11. Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, et al. The diagnostic and prognostic

role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;25;505-514.

DOI: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1915773>

12. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):647.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>

13. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-e12.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>

14. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2188-2192.

DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>

15. Han MA, Kim JH, Diagnostic X-Ray Exposure and Thyroid Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2018;28(2):220-228.

DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0159>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Никифорова Ольга Леонидовна**, ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-750X>

e-mail: [Nikiforova.O.L@yandex.ru](mailto:Nikiforova.O.L@yandex.ru)

**Галиновская Наталья Викторовна**, д.м.н., профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-0144>

e-mail: [stroke.ynt@tut.by](mailto:stroke.ynt@tut.by)

**Ковальчук Петр Николаевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5013-0415>

e-mail: [kovalchukgomel@mail.ru](mailto:kovalchukgomel@mail.ru)

**Olga L. Nikiforova**, Assistant Lecturer at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-750X>

e-mail: [Nikiforova.O.L@yandex.ru](mailto:Nikiforova.O.L@yandex.ru)

**Natalya V. Galinovskaya**, DMedSc, Professor, Dean of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-0144>

e-mail: [stroke.ynt@tut.by](mailto:stroke.ynt@tut.by)

**Peter N. Kovalchuk**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5013-0415>

e-mail: [kovalchukgomel@mail.ru](mailto:kovalchukgomel@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Никифорова Ольга Леонидовна**

e-mail: [Nikiforova.O.L@yandex.ru](mailto:Nikiforova.O.L@yandex.ru)

**Olga L. Nikiforova**

e-mail: [Nikiforova.O.L@yandex.ru](mailto:Nikiforova.O.L@yandex.ru)

Received / Поступила в редакцию 04.06.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021

УДК 616.146/.147-007.271:[616.345/.351-006.6:616.36-033.2]

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-7>

## Occlusion of the vein adjacent to colorectal cancer liver metastasis as a way to increase the radicality of percutaneous radiofrequency thermal ablation

© Konstantin L. Murashko<sup>1</sup>, Aliaxei M. Yurkovskiy<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the effectiveness of preoperative coagulation of the vein adjacent to a tumor nodule in sonographically-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation of perivascular liver metastases of colorectal cancer.

**Materials and methods.** To address the issue, we compared the results of sonographically-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation of perivascular liver metastases of colorectal cancer in 27 patients (aged 60.5 (58; 68) years) without prior coagulation of the adjacent vein (control group) and 26 patients (62.0 (60; 74)) with prior coagulation of the adjacent vein (experimental group).

**Results.** Lower incidence of residual tumor in the ablation area in the patients with prior coagulation of the adjacent vein (14.3 % vs. 29 % of the patients in the control group) and a higher relapse-free survival of such patients (65.2 % vs. 53.6 % and 55.6 % vs. 33.3 %) were reported as compared to the group without prior coagulation of the adjacent vein (after 6 and 12 months, respectively).

**Conclusion.** Preoperative coagulation of the vein adjacent to colorectal cancer liver metastasis allows reducing the effect of heat removal from the RFA zone, thereby contributing to higher radicality of the treatment and resulting both in a lower incidence of residual tumor in the ablation zone and a higher relapse-free survival of patients, notably without significant concomitant changes in the affected part of the liver (segment atrophy).

**Keywords:** radiofrequency thermoablation, liver metastases, coagulation, local thermal exposure, ultrasound, computed tomography.

**Author contributions.** Murashko K.L.; Yurkovskiy A.M.: concept and design of the study, collection of materials and creation of a base of samples; collection of experimental evidence; statistical data processing, editing, discussion of data, review of publications related to the topic of the article, approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Murashko KL, Yurkovskiy AM. Vein occlusion adjacent to colorectal cancer liver metastasis as a way to increase the radicality of percutaneous radiofrequency thermal ablation. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):57–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-7>

## Окклюзия вены, прилежащей к метастазу колоректального рака в печени, как способ повышения радикальности чрескожной радиочастотной термоабляции

© К. Л. Мурашко<sup>1</sup>, А. М. Юрковский<sup>2</sup><sup>1</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить эффективность предварительной коагуляции вены, прилежащей к опухолевому узлу, при сонографически контролируемой чрескожной радиочастотной термоабляции периваскулярных метастазов колоректального рака в печени.

**Материалы и методы.** Для решения поставленной задачи проведено сопоставление результатов сонографически контролируемой чрескожной радиочастотной термоабляции периваскулярных метас-



тазов колоректального рака в печени 27 пациентов (возраст — 60,5 (58; 68) года) без предварительной коагуляции прилежащей вены (группа контроля) и 26 пациентов (62,0 (60; 74)) с предварительной коагуляцией прилежащей вены (опытная группа).

**Результаты.** Выявлена меньшая инцидентность остаточной опухоли в зоне абляции у пациентов с предварительной коагуляцией прилежащей вены (14,3 % против 29,0 % у пациентов группы контроля) и большая безрецидивная выживаемость пациентов (65,2 % против 53,6 % и 55,6 % против 33,3 %) в сравнении с группой без предварительной коагуляции прилежащей вены (через 6 и 12 месяцев соответственно).

**Заключение.** Предварительная коагуляция вены, прилежащей к метастазу колоректального рака в печени, позволяет уменьшить эффект теплоотведения из зоны РЧА, тем самым обеспечивая большую радикальность воздействия и, соответственно, меньшую инцидентность остаточной опухоли в зоне абляции, а также большую безрецидивную выживаемость пациентов, причем без существенных сопутствующих изменений печени (атрофии сегмента) в зоне воздействия.

**Ключевые слова:** радиочастотная термоабляция, метастазы печени, коагуляция, локальное тепловое воздействие, ультразвуковое исследование, компьютерная томография.

**Вклад авторов.** Мурашко К.Л., Юрковский А.М.: концепция и дизайн исследования, сбор материалов и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Мурашко КЛ, Юрковский АМ. Окклюзия вены, прилежащей к метастазу колоректального рака в печени, как способ повышения радикальности чрескожной радиочастотной термоабляции *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):57–63. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-7>

## Introduction

Primary tumor in the hepatic portal system is the most common cause of liver metastases [1]. Furthermore, those liver metastases can either have pronounced vascularization (in 67 % of the cases) or, alternatively, they can be adjacent to a large vessel [9, 10]. Either case can result in reduced radicality of the management of metastases during radiofrequency ablation (RFA) due to the heat removal effect [2–5]. The latter generally manifests when the size of a vessel (vein) is 3 mm or more [10]. Moreover, such an effect entails a high risk of residual tumor cell persistence in the transition zone due to the heat removal from the RFA zone by the vessel adjacent to the tumor. This dictates the need for vein occlusion (if its diameter is 3 mm or more) before performing RFA of the metastatic lesion [14]. Especially considering that neither segment atrophy, nor systemic inflammatory responses, nor hepatic impairment is observed during occlusion of such veins [14].

In certain cases, malignant liver tumors can stimulate pronounced vascularization, or they can be located in close proximity to large blood vessels. Either case necessitates prior chemoembolization of tumor-supplying vessels in order to minimize heat removal and increase

the radicality of exposure during radiofrequency ablation (RFA) [2–4]. Nevertheless, the use of the given method turned out to cause certain problems in patients with heart failure (if the left ventricular ejection fraction is less than 50 %), with renal impairment (if creatinine level exceeds 177 mmol/L), and in some other medical conditions [5–8]. Needless to say that in such a situation there emerged a need to search for a different way to avoid the heat removal effect.

## Objective

To evaluate the effectiveness of preoperative coagulation of the vein adjacent to a tumor nodule in sonographically-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation of perivascular liver metastases of colorectal cancer.

## Materials and methods

We analyzed the results of sonographically-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation procedure in 53 patients with liver metastases of colorectal cancer, who had been receiving radiofrequency ablation (RFA) therapy at “Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary” from 2014 through 2020. The locoregional treatment was preceded by the image-guided radiotherapy including ultrasound

examination of all the patients and CT angiography (CTA). The diagnosis was morphologically verified using a sonographically-guided trepanobiopsy.

A total of 53 patients underwent percutaneous radiofrequency thermalablation of liver malignancies (25 male patients and 28 female patients), the average age was  $63.6 \pm 10.6$  years. The patients were divided into two groups: a total of 27 patients (50.9 %) without prior coagulation of the adjacent vein (the adjacent vein diameter  $-3.0 \pm 1.7$  mm) were included in the control group, and 27 patients (49,1 %) with prior coagulation of the adjacent vein (the adjacent vein diameter  $-3.0 \pm 1.9$  mm) were included in the experimental group.

Both the control and experimental groups were comparable in terms of the age of the patients (60.5 (58.0; 68.0) years/62.0 (60.1; 74.0) years ( $p = 0.4$ )) and clinical particulars.

The main characteristics of metastatic lesions were evaluated in both the groups along with the length of inpatient stay, types of complications, biochemical blood test results (liver enzymes), the extent of fibrosis, depth of necrosis, median relapse-free periods, and survival rates.

Liver metastases were visualized using the mid-range ultrasound scanner AlokaProsound Alpha 6 with a convex electronic sensor operating in the frequency range from 3.5 to 5 MHz. The evaluation of the blood vessels was carried out by Colour Doppler Imaging (CDI).

A disposable pickup electrode of the Cool-tip™ system (length — 15–25 cm, applied part — 2.0–3.0 cm) and a generator were used for the radiofrequency ablation procedure. The disposable pickup electrode was directed to the target area with a direct puncture of the adjacent blood vessel under ultrasound guidance. Further, the vessel was “sealed” in the “coagulation” mode until the blood flow was no longer visualized (in the CDI mode). Then the electrode was placed in the center of the metastasis to perform tumor ablation (the time of exposure of each lesion —  $14.0 \pm 2.2$  min) with further extraction of the electrode in the “coagulation” mode. In the event when the area of necrosis did not cover the tumor together with a 10-mm zone of the adjacent tissue after single exposure, another application was performed. Postoperative complications were assessed using the five-grade modified Clavien-Dindo classification system [15–20].

The statistical analysis of the obtained results was carried out using the software environment R version 3.2 (R Foundation for

Statistical Computing, Vienna, Austria) and MedCalc 15.6.1 (trial version).

The Shapiro–Wilk test was used to verify that the variables were normally distributed. If the distribution of quantitative values was different from normal, then the results were grouped into 25<sup>th</sup> percentile and 75<sup>th</sup> percentile, while in the event of normal distribution, the results were given as the mean and standard deviation of the mean ( $M \pm SD$ ). The Mann-Whitney U-test and two-tailed Fisher’s exact test were used to compare two independent samples. The results were regarded statistically significant if the  $p$ -value was below 0.05. The Spearman’s rank correlation coefficient ( $r$ ) was used to evaluate the strength of a monotonic relationship between connected variables. A relapse-free survival rate was estimated using the Kaplan-Meier survival analysis.

## Results and discussion

Solitary metastases were reported in 42 (79.2 %) patients, 2 lesions were observed in 8 (15.1 %) patients, and 3 lesions—in 3 (5.7 %) patients (characteristics of the metastases in the control and experimental groups are presented in detail in Table 1).

As it can be seen from Table 1, no statistically significant differences were found between the groups.

As it can be seen from Table 2, no statistically significant differences were reported between the control and experimental groups in terms of the biochemical test results. Meanwhile, hyperenzymemia in both the groups was transient (a gradual decrease in the concentration of enzymes was observed after day 3). As for bilirubin, its concentration was found to be within the normal range in all the patients. Figure 1 visually features the changes in the specified biochemical parameters.

According to the early postoperative follow-up results, mild complications were reported both in the control and experimental groups, and they were generally complex (the complications included mostly vagal reactions combined with a pain syndrome lasting up to 6 hours). Moreover, one case of liver abscess (grade IIIA according to the Clavien–Dindo classification) was reported in each group in the early postoperative period. The above-mentioned information is presented in detail in Table 3.

Table 1. Comparative characteristics of the metastases in the control and experimental groups

Comparative characteristics	Control group (n = 27)	Experimental group (n = 26)	p
f	14 (52 %)	14 (54 %)	0.8
m	13 (48 %)	12 (46 %)	
TNM (T) stage			
2	5 (18 %)	2 (8 %)	0.1
3	8 (30 %)	4 (15 %)	
4	14 (52 %)	20 (77 %)	
Number of liver metastases			
1	20 (74 %)	22 (85 %)	0.1
2	6 (22 %)	3 (12 %)	
3	1 (4 %)	1 (3 %)	
Synchronous metastases			
f	22 (81 %)	20 (77 %)	0.7
m	5 (19 %)	6 (23 %)	
Metachronous metastases			
f	5 (19 %)	6 (23 %)	0.7
m	22 (81 %)	20 (77 %)	
Size of metastases	23.5 mm (20.5; 30.0)	29.0 mm (25; 36)	0.3
Localization of metastases (liver segment)	6 (4; 7)	6 (5; 7)	0.4
Diameter of the adjacent vein	< 3.0 mm	3.5mm(3,2; 3,8)	
Histology, differentiation grade (G)			
G 2	19 (70 %)	18 (69 %)	1.0
G 3	8 (30 %)	8 (31 %)	

Table 2. Comparative characteristics of the biochemical blood test results in the control and experimental groups

Biochemical parameters	Control group	Experimental group	p
Albumin g/L before RFA	42.0 (39.9; 44.2)	41 (38.9; 43.0)	0.3
Albumin g/L, 1 day after RFA	40.5 (36.8; 44.0)	38.6 (35.0; 43.0)	0.3
Albumin g/L, 3 days after RFA	41.1 (36.0; 43.9)	40.0(34.4; 42.3)	0.2
AST U/L before RFA	25.4 (20.9; 32.6)	22.6 (20.1; 29.1)	0.3
AST, 1 day after RFA	198.0 (162.0; 291.0)	214.0 (171.0; 250.0)	0.9
AST, 3 days after RFA	120.0 (95.0; 180.0)	150.0 (116.0; 186.0)	0.3
AST U/L, 3 months after RFA	27.3 (22.5; 35.3)	25.2 (20.3; 35.6)	0.4
ALT U/L before RFA	23.6 (16.4; 31.0)	21.0 (13.5; 23.7)	0.4
ALT, 1 day after RFA	142.0 (108.0; 212.0)	205.0 (132.0; 227.0)	0.2
ALT, 3 days after RFA	92.0 (66.0; 143.0)	122.0 (99.0; 162.0)	0.2
ALT, 3 months after RFA	23.5 (19.0; 29.4)	23.5 (17.7; 35.1)	0.9
Total bilirubin $\mu$ mol/L before RFA	14.1 (10.0; 16.0)	11.8 (8.7; 15.1)	0.2
Bilirubin, 3 days after RFA	13.5 (10.1; 17.5)	11.9 (8.9; 16.3)	0.3

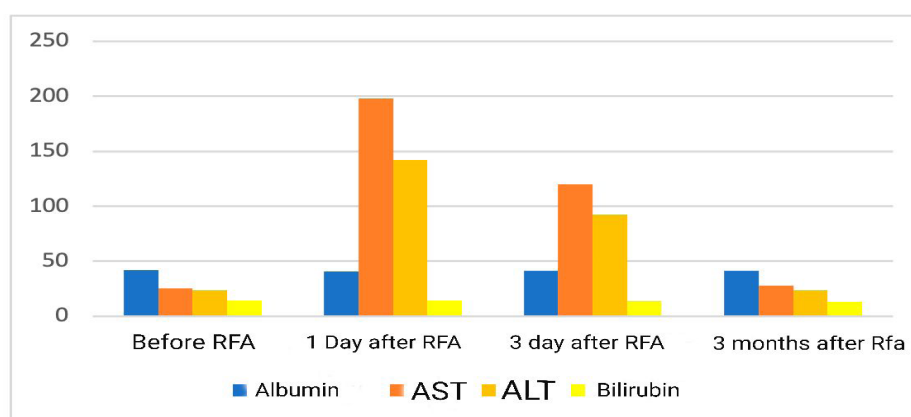


Figure 1. Changes in the concentrations of albumin, ALT, AST and bilirubin in the postoperative period in the control group

Table 3. Incidence of complications and length of in-patient stay after RFA in the control and experimental groups

Comparative characteristics	Control group (n = 27)	Experimental group (n = 26)	p
No complications	18 (67 %)	14 (54 %)	0.4
Grade I-II complications according to the Clavien-Dindo classification	8 (29 %)	11 (42 %)	
Grade III (A, B) complications according to the Clavien-Dindo classification	1 (4 %)	1 (4 %)	1.0
Number of inpatient days	4 (3; 5)	4 (4; 5)	0.9

As it can be seen from Table 3, no statistically significant differences were reported between the control and experimental groups in terms of the incidence of complications and length of in-patient stay.

Considering that no statistically significant differences were reported for most of the above specified evaluation criteria, except, perhaps, for

the diameters of perivascular and nonvascular neoplasms, which were about 29mm (16; 17) and 23.5 mm (18;19) respectively, the X-ray catamnesis of the patients in the control and experimental groups over a 12-month period (CTA follow-up was carried out 1, 3, 6 and 12 months after ablation) is of particular interest (the results are presented in Table 4).

Table 4. Characteristics of post-ablation changes in the liver parenchyma

Post-ablation changes	Control group (n = 27)	Experimental group (n = 26)	p
Extent of fibrosis in the ablation zone (cm <sup>3</sup> ) after 1 day	34.4 (24.5; 70.80)	33.5 (20.6; 82.4)	0.6
Extent of fibrosis in the ablation zone (cm <sup>3</sup> ) after 3 months	24.4 (17.2; 53.1)	24.4 (17.1; 65.5)	0.9
Extent of fibrosis in the ablation zone (cm <sup>3</sup> ) after 6 months	20.6 (17.1; 48.0)	20.6 (14.1; 57.9)	0.8

As it can be seen from Table 4, no statistically significant differences were reported between the groups in terms of the extent of post-ablation fibrosis in the postoperative period. This means that preoperative coagulation of the vein adjacent to the metastasis does not result in a decrease (“contraction”) of the liver segment in the affected area even though it enhances the treatment radicality. The latter can account both for

the reduced incidence of the residual tumor cells in the ablation zone in the patients of the experimental group (14.3 % vs. 29.0 % in the patients of the control group,  $p = 0.043, \chi^2$ ), and a greater relapse-free survival rate of the patients after 6 and 12 months (65.2 % vs. 53.6 % ( $p = 0.4, \chi^2$ ) and 55.6 % vs. 33.3 % ( $p = 0.042, \chi^2$ )) as compared to the control group (Figure 2).

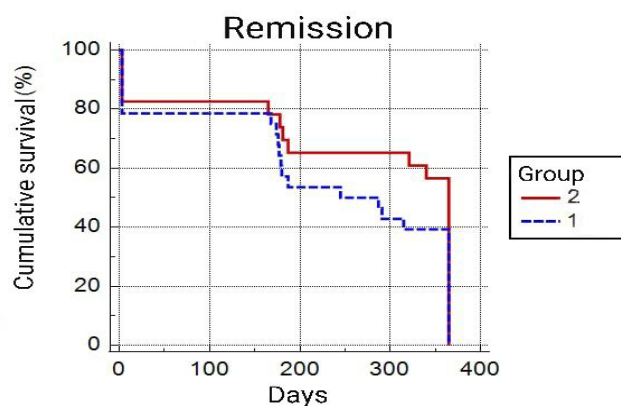


Figure 2. Cumulative relapse-free survival of the patients of the control and experimental groups



## Conclusion

Preoperative coagulation of the vein adjacent to colorectal cancer liver metastasis allows to reduce the effect of heat removal from the RFA zone, thus, contributing to higher radicality of the treatment and resulting both in a decreased incidence of residual disease in the ablation zone and an increased relapse-free

survival of patients, importantly without major associated changes in the affected part of the liver (segment atrophy).

The suggested method does not require any additional financial or technical investments and does not result in prolonged hospitalization.

## References

1. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent D. J, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009;(27):3677-3683. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5278>
2. David S. K. Lu, Steven S. Raman, Darko J. Vodopich, Michael Wang, James Sayre, Charles Lassman. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: Assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002 Jan;178(1):47-51. DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.178.1.1780047>
3. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, Sakamoto K, Furumoto NL, Oishi RH, Kylstra JW. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J.* 2006 Jul-Aug;12(4):318-326. DOI: <https://doi.org/10.1097/00130404-200607000-00011>
4. Dudarev VS. Minimally invasive technologies in the treatment of malignant liver tumors. *Onkologicheskij zhurnal*. 2007;(2):126-144. (In Rus.).
5. Murashko KL, Kudrashou VA, Yurkovskiy AM. Comparison of data on locoregional radiofrequency ablation therapy and surgical resection of malignant liver tumors at Gomel regional clinical oncology center. *Health and Ecology Issues.* 2020;(4):87-91. [date of access 2021 April 14]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1872> (In Rus.).
6. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol.* 2006 Mar;16(3):661-669. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0029-9>
7. Granova AL, Davydova MI. Interventional radiology in oncology. The trends of development and technologies: research and practice edition. St. Petersburg; 2007; 342 p. (In Rus.).
8. Sangro B, D'Avola D, Icarrairaegui M, Prieto J. Trans-arterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(7):1057-1073. DOI: <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.545346>
9. Belolapotko YeA, Kuntsevich GI, Skuba N.D. Comparison of the results of a complex ultrasound study and morphometric study in the diagnosis of liver lesions. *Ultrazvukovaya diagnostika.* 1998;(4):5-13. (In Rus.).
10. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttill R, Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Oct;14(10):1267-1274. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000092666.72261.6b>
11. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg.* 1998 Apr;227(4):559-565. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-199804000-00018>
12. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, Habib N, Jiao LR. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):49-57. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815f6e5b>
13. Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, Matsukura A, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2004 Jul;139(7):766-774. DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.7.766>
14. Veteläinen R, Dinant S, van Vliet A, van Gulik TM. Portal vein ligation is as effective as sequential portal vein and hepatic artery ligation in inducing contralateral liver hypertrophy in a rat model. *J Vasc Interv Radiol.* 2006 Jul;17(7):1181-1188. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000228460.48294.2E>
15. Teber D, Tefekli A, Eskicorapci S, Gözüm A, Bujovic S, Sugiono M, Stock C, Rassweiler J. Retroperitoneoscopy: a versatile access for many urologic indications. *Eur Urol. Suppl.* 2006;19(5):975-982. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2006.07.012>
16. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT Jr, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation--what should you use and why? *Radiographics.* 2014 Sep-Oct;34(5):1344-1362. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.345140054>
17. Zivin SP, Gaba RC. Technical and practical considerations for device selection in locoregional ablative therapy. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Jun;31(2):212-224. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373796>
18. Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb.* 1998 Jun;43(3):141-154.
19. Mayo SC, Pawlik TM. Thermal ablative therapies for secondary hepatic malignancies. *Cancer J.* 2010 Mar-Apr;16(2):111-117. DOI: <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e3181d7ea07>

## Список литературы

1. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent D, J, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009;(27):3677-3683. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5278>
2. David S. K. Lu, Steven S. Raman, Darko J. Vodopich, Michael Wang, James Sayre, Charles Lassman. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: Assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002 Jan;178(1):47-51. DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.178.1.1780047>
3. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, Sakamoto K, Furumoto NL, Oishi RH, Kylstra JW. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J.* 2006 Jul-Aug;12(4):318-326. DOI: <https://doi.org/10.1097/00130404-200607000-00011>
4. Дударев ВС. Малоинвазивные технологии в лечении злокачественных опухолей печени. Онкологический журнал. 2007;(2):126-144.
5. Мурашко КЛ, Кудряшов ВА, Юрковский АМ. Сравнение данных локорегионарной радиочастотной терапии и хирургической резекции опухолевой патологии печени в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере. Проблемы здоровья и экологии. 2020;(4):87-91. [дата доступа 2021 April 14]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1872>
6. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, Pagano E, Carrara G, Gandini G. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol.* 2006 Mar;16(3):661-669. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0029-9>
7. Гранова АЛ, Давыдова МИ. Интервенционная радиология в онкологии. Тенденции развития и технологии: научно-практическое издание. Санкт-Петербург; 2007; 342 с.
8. Sangro B, D'Avola D, Icarrairaegui M, Prieto J. Trans-arterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(7):1057-1073. DOI: <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.545346>
9. Белолапотко ЕА, Кунцевич ГИ, Скуба НД. Сравнение результатов комплексного ультразвукового исследования и морфометрического исследования в диагностике пораженной печени. Ультразвуковая диагностика. 1998;(4): 5-13.
10. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttill R, Sayre J. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Oct;14(10):1267-1274. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000092666.72261.6b>
11. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg.* 1998 Apr;227(4):559-565. DOI: <https://doi.org/10.1097/0000658-199804000-00018>
12. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, Habib N, Jiao LR. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):49-57. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815f6e5b>
13. Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, Matsukura A, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2004 Jul;139(7):766-774. DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.7.766>
14. Veteläinen R, Dinant S, van Vliet A, van Gulik TM. Portal vein ligation is as effective as sequential portal vein and hepatic artery ligation in inducing contralateral liver hypertrophy in a rat model. *J Vasc Interv Radiol.* 2006 Jul;17(7):1181-1188. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000228460.48294.2E>
15. Teber D, Tefekli A, Eskicorapci S, Gözem A, Bujosevic S, Sugiono M, Stock C, Rassweiler J. Retroperitoneoscopy: a versatile access for many urologic indications. *Eur Urol. Suppl.* 2006;19(5):975-982. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2006.07.012>
16. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT Jr, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation--what should you use and why? *Radiographics.* 2014 Sep-Oct;34(5):1344-1362. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.345140054>
17. Zivin SP, Gaba RC. Technical and practical considerations for device selection in locoregional ablative therapy. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Jun;31(2):212-224. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373796>
18. Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb.* 1998 Jun;43(3):141-154.
19. Mayo SC, Pawlik TM. Thermal ablative therapies for secondary hepatic malignancies. *Cancer J.* 2010 Mar-Apr;16(2):111-117. DOI: <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e3181d7ea07>

## Information about the authors / Информация об авторах

**Konstantin L. Murashko**, ultrasound diagnostician at the Department of Ultrasound Diagnostics, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3997-7612>

e-mail: [kostya199172@gmail.com](mailto:kostya199172@gmail.com)

**Alexei M. Yurkovskiy**, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

**Мурашко Константин Леонидович**, врач УЗИ отделения ультразвуковой диагностики, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3997-7612>

e-mail: [kostya199172@gmail.com](mailto:kostya199172@gmail.com)

**Юрковский Алексей Михайлович**, к.м.н., доцент, заведующий кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

## Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Konstantin L. Murashko**

e-mail: [kostya199172@gmail.com](mailto:kostya199172@gmail.com)

**Мурашко Константин Леонидович**

e-mail: [kostya199172@gmail.com](mailto:kostya199172@gmail.com)

Received / Поступила в редакцию 08.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021

УДК 617.586-007.5-08

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-8>

## Рациональный выбор способа лечения при рецидивирующей косолапости

© Г. В. Дивович

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** На основе аналитической оценки результатов хирургического лечения детей с эквино-варусной деформацией стоп различного генеза (идиопатическая косолапость, синдромная косолапость) определить рациональный выбор оперативного пособия в каждом конкретном случае.

**Материалы и методы.** Оценены результаты лечения 78 детей с врожденной идиопатической косолапостью за период с 2010 по 2018 гг. в сравнении с результатами лечения 41 ребенка с рецидивами врожденной косолапости, первичное лечение которых проводилось до 2010 г. Приобретен опыт лечения 30 детей с тяжелой синдромной косолапостью (менингомиелоцеле, поражения центральной нервной системы (ЦНС), хромосомные болезни и др.).

**Результаты.** При лечении врожденной косолапости методом И. Понсети рецидивы формируются в 21,79 % случаев, а при традиционном лечении — в 57,74 %. Хирургическое лечение рецидивов при методике И. Понсети заключается в выполнении релизных операций на сухожильно-связочном аппарате из минидоступов. Случаи ригидных застарелых деформаций требуют обширных релизов на мягких тканях, а также резекционно-артродезирующих вмешательств на суставах стопы. Лечение синдромной косолапости требует «хирургически агрессивных» способов коррекции уже в раннем возрасте ребенка.

**Заключение.** При идиопатических вариантах косолапости и ее рецидивах корригировать порочное положение стоп удастся малоинвазивными операциями с минимальным повреждением тканей околоталярных суставов и без повреждения сухожилий сгибателей и их влагалищ в зоне медиальной лодыжки. Застарелые рецидивные ригидные варианты, а также синдромная косолапость предполагают выполнение обширных релизов, остеотомий и артродезирующих резекций суставов стопы уже в раннем возрасте детей. Перспективным направлением для исправления косолапости в процессе развития ребенка представляется выполнение операций по использованию костного росткового потенциала голени и стопы.

**Ключевые слова:** косолапость, рецидив, малоинвазивные операции, релиз.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Дивович ГВ. Рациональный выбор способа лечения при рецидивирующей косолапости. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):64–71. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-8>

## Rational selection of treatment methods in recurrent clubfoot

© Gennady V. Divovich

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** Based on an analytical assessment of the results of surgical treatment of children with equinovarus foot deformity of various origins (idiopathic clubfoot, syndromic clubfoot), to determine a way of rational selection of surgical techniques in each specific case.

**Materials and methods.** The results of the treatment of 78 children with congenital idiopathic clubfoot over the period 2010–2018 were assessed in comparison with the results of the treatment of 41 children with recurrent congenital clubfoot, whose primary treatment had been carried out before 2010. We have gained the experience in treating 30 children with severe clubfoot syndrome (meningomyelocele, CNS lesions, chromosomal diseases and others).

**Results.** In the treatment of congenital clubfoot with the Ponseti method, recurrences occur in 21.79 % of the cases, and in the traditional treatment — in 57.74 %. The Ponseti surgical treatment of recurrences consists in performing release operations on the tendon-ligament apparatus from mini-accesses. Cases of rigid,

long-standing deformities require extensive releases on soft tissues, as well as resection and arthrodesis interventions on the joints of the foot. The treatment of clubfoot syndrome requires “surgically aggressive” methods of correction in early childhood.

**Conclusion.** In the idiopathic variants of clubfoot and its relapses, it is possible to correct the vicious position of the feet by minimally invasive operations with minimal damage to the tissues of the circumflex joints and without damage to the flexor tendons and their sheaths in the medial ankle area. Long-standing recurrent rigid variants, as well as syndromic clubfoot, presuppose the performance of extensive releases, osteotomies and arthrodesis resections of the joints of the foot at an early age. A promising direction for clubfoot correction in the process of child development is a surgery with the use of the bone growth potential of the lower leg and foot.

**Keywords:** clubfoot, recurrence, minimally invasive operations, release.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

**Founding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Divovich GV. Rational selection of treatment methods in recurrent clubfoot. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):64–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-8>

## Введение

В Гомельской области ежегодно рождается от 4 до 15 детей с врожденной косолапостью (в среднем на 1585 родов один новорожденный с косолапостью). Соотношение между мальчиками и девочками примерно 2:1, причем патологическая наследственность среди более тяжелых форм аномалии наблюдается в 17 % случаев [1]. Эти данные соответствуют мировой статистике. Врожденная косолапость является гетерогенным заболеванием с вероятной полигенетической природой с частотой встречаемости до 40 % в структуре всей врожденной патологии опорно-двигательной системы [1, 2].

Стандарт лечения этого заболевания базируется на консервативных методах коррекции с применением малоинвазивных операций — метод Игнасио Понсети, основанный на постепенном исправлении деформации стоп этапными корригирующими гипсовыми повязками с применением подложной ахиллотомии (малоинвазивная релизная тенотомия), небольшим сроком гипсовой иммобилизации и длительной ортезной поддержкой стоп в брейсах [3, 4, 5].

Частота рецидивов при лечении эквино-варусной деформации стоп остается высокой. По данным литературных источников, в процессе лечения рецидивы косолапости встречаются до 40–50 % случаев, а при использовании метода И. Понсети — от 6 до 20 % [4, 6].

Хирургическое лечение детей с врожденной косолапостью проводится индивидуально в каждом конкретном случае на основании оценки степени деформации в соответствии с возрастом ребенка [7, 8, 9].

При этом до конца не изучен процесс формирования фиброзных нарушений при

косолапости и способы воздействия на него, не решены проблемы ранней прогностической диагностики рецидивов косолапости, требуют исследований хирургические вмешательства, использующие для коррекции заболевания потенциал роста ребенка [4, 8, 10].

## Цель исследования

Провести анализ результатов хирургического лечения детей с рецидивами врожденной косолапости, развившимися после лечения по методу И. Понсети, в сравнении с рецидивами после лечения косолапости традиционными способами. Оценить результаты хирургического лечения детей с синдромной постоянно рецидивирующей косолапостью. На основе данных хирургического лечения детей с эквино-варусной деформацией стоп различного генеза определить рациональный выбор оперативного пособия в каждом конкретном случае.

## Материалы и методы

В процессе лечения 78 детей с врожденной идиопатической косолапостью за период с 2010 по 2018 гг. по методике И. Понсети рецидивы выявлены у 17 пациентов (21,79 %) [11]. При оценке результатов лечения 71 ребенка, первичное лечение которых проводилось с 2005 по 2010 гг. традиционными методами, случаи рецидивов врожденной косолапости составили 57,74 % (у 41 ребенка) [11]. Получен опыт хирургического лечения детей с эквино-варусной деформацией стоп (синдромной косолапостью) при патологии ЦНС, генетических врожденных заболеваниях (менингомиелоцеле, 4 пациента), детском церебральном параличе (12 случаев), последствиях раннего органи-



ческого поражения ЦНС (7 детей), синдроме Мебиуса (2 ребенка), синдроме Ларсена (2 случая), артрогрипозе (3 пациента) и др. [12].

Для оценки результатов лечения использована балльная шкала Румянцева и Эзрохи [13], основанная на клинических показателях исправления эквино-варусной деформации стоп (форма стопы, тыльная флексия стопы, варус/вальгус заднего отдела стопы, опора на пятку при ходьбе, удобство подбора обуви), а также на рентгенологических показателях коррекции эквино-варусной деформации стоп (таранно-пяточный угол (ТПУ) в прямой (норма 15–40°) и боковой (норма 25–40°) проекциях).

По данным клинического и рентгенологического исследований, результаты лечения косялопости и ее рецидивов у детей разделены на 4 группы: отличные (86–100 баллов), хорошие (71–85 баллов), удовлетворительные (56–70 баллов), рецидивы деформации (менее 56 баллов).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS с использованием сравнительной оценки распределений по ряду учетных признаков. Выявление и изменение связи между изучаемыми признаками осуществлялось с применением методов непараметрической статистики [14].

## Результаты и обсуждение

**Случаи идиопатической косялопости при лечении методом И. Понсети.** В группе с отличными результатами у 3 пациентов не обнаружены следы перенесенного заболевания. У остальных детей наблюдалась легкая гипотрофия икроножных мышц и тканей по тыльно-наружной поверхности пораженных стоп, отставание в длине больной стопы до 0,5 см в сравнении со здоровой.

В группе с хорошими результатами у

всех пациентов имелась умеренная гипотрофия икроножных мышц и тканей по тыльно-наружной поверхности пораженных стоп, отставание в длине больной стопы до 0,5–0,7 см в сравнении со здоровой, легкое остаточное приведение переднего отдела исправленных стоп.

При ходьбе дети обеих групп имели полноценную плантиградную опору во всех фазах шага без динамической супинации. Без затруднений осуществлялась ходьба на носках и на пятках. Резерв тыльной флексии стоп превышал 15°.

В группе с удовлетворительными результатами наблюдалась выраженная гипотрофия икроножных мышц и тканей тыльно-наружной поверхности стоп, отставание в росте больной стопы в пределах 1 обувного размера (0,7–1,0 см), выраженное приведение переднего отдела корригированных стоп. При ходьбе дети имели плантиградную позицию стопы с момента опоры до завершения переката, после чего во время шагового переноса ноги появлялись признаки динамической супинации. Ходьба на пятках вызывала некоторые затруднения, так как резерв тыльной флексии стоп не превышал 10°.

В этой группе рецидивы выявлены у 17 пациентов (21,79 %) [11]. Вместе с гипотрофией тканей и уменьшением в размере стоп были отмечены значительное приведение передних отделов, явная динамическая супинация при ходьбе, быстрое за 2–3 мес развитие статической супинации во всех фазах шага, затруднение ходьбы на пятках ввиду ограниченной возможности осуществления тыльной флексии стопы (не более 5°).

Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Оценка результатов лечения косялопости по методу И. Понсети

Table 1. Evaluation of the results of the treatment of clubfoot using the Ponseti method

Число пациентов, чел. (%)	Оценка			
	отлично (86–100 баллов)	хорошо (71–85 баллов)	удовлетворительно (56–70 баллов)	рецидив (менее 56 баллов)
78 (100 %)	19 (24,36 %)	26 (33,33 %)	16 (20,51 %)	17 (21,79 %)
Средний балл	91	76	58	44

Таблица 2. Результаты рентгенологического обследования стоп после коррекции врожденной косялопости по методу И. Понсети

Table 2. Results of the X-ray examination of the feet after the correction of congenital clubfoot using the Ponseti method

Оцениваемый угол	Степень деформации стоп (величина угла, °)			
	отлично	хорошо	удовлетворительно	рецидив
ТПУ в фас	21	13	7	0
ТПУ в профиль	27	23	12	5

Рецидивы при лечении врожденной косолапости у детей наступали преимущественно в возрасте до 5 лет. Для анализа причинных факторов развития рецидивов косолапости оценивали связь возврата деформации со сроками начала лечения, корреляцию частоты развития рецидивов с соблюдением родителями брейсового режима лечения, зависимость рецидивирования от стороны поражения. Выявлено, что чем раньше от рождения начато лечение, тем меньшая вероятность развития рецидивов; при двусторонней патологии рецидивы составляют больший удельный вес, чем при односторонних вариантах; несоблюдение родителями

брейсового режима лечения приводит к развитию рецидива с вероятностью 76,5 % [11].

Для исправления рецидивных деформаций проведены: коррекция гипсовыми повязками без хирургического вмешательства (4 ребенка), задний релиз стоп (2 пациента), медиальный релиз стоп в сочетании с транспозицией сухожилия передней большеберцовой мышцы и подкожной ахиллотомией (2 ребенка), у 9 пациентов выполнены задний и медиальный релиз стоп с транспозицией сухожилия передней большеберцовой мышцы. Результаты оценивались каждые 6 месяцев после окончания первого реабилитационного курса (таблица 3).

Таблица 3. Оценка результатов лечения рецидивов врожденной косолапости после лечения по И. Понсети

Table 3. Evaluation of the results of the treatment of recurrent congenital clubfoot after the treatment using the Ponseti method

Число пациентов, чел. (%)	Отлично (86–100 баллов)	Хорошо (71–85 баллов)	Удовлетворительно (56–70 баллов)	Рецидив повторный (менее 56 баллов)
17 (100 %)	2 (11,76 %)	11 (64,71 %)	4 (23,53 %)	0
Средний балл	91	76	58	44

Рентгенометрически у 2 пациентов удалось достичь нормальных величин ТПУ в прямой (15°) и боковой (26°) проекциях (оценка «отлично»). У детей с оценкой «хорошо» средняя величина ТПУ в прямой проекции составила 12°, в боковой — 21°. Показатели у детей с оценкой «удовлетворительно» — ТПУ в прямой проекции 6°, в боковой — 12°.

Клинически у всех детей сформировалась правильная плантиградная опора на стопы во всех фазах шага, сохранялась умеренная гипотрофия икроножных мышц и тканей по тыльно-наружной поверхности пораженных стоп, больные стопы отставали в длине до 0,5–0,7 см от здоровых, сохранялось приведение переднего отдела исправленных стоп, динамической супинации не наблюдалось, ходьба на носках и на пятках была умеренно ограничена ввиду сформировавшейся контрактуры голеностопных и подтаранных суставов в диапазоне функционально выгодного положения (подошвенная флексия в среднем 27°, резерв тыльной флексии стоп не превышал 10°) [11]. Повторных рецидивов деформации стоп после выполнения малоинвазивных операций в процессе исследования не возникло.

**Для исправления рецидивных деформаций стоп после традиционного лечения** в 3 случаях (у 2 мальчиков и 1 девочки) ввиду неригидных рецидивов при сохранен-

ном объеме движений в околоталярных суставах проведены малоинвазивные задне-медиальные релизные операции на стопах с латерализацией сухожилия передней большеберцовой мышцы. Результат через 2 и 3 года оценен как хороший [11, 12].

В зависимости от варианта и степени рецидива у 29 (70,73 %) детей выполнялись: открытое Z-образное удлинение ахиллова сухожилия с рассечением капсул «скакательных» суставов, подкожное рассечение подошвенного апоневроза (15 детей — 8 мальчиков, 7 девочек), классическая операция Зацепина (4 ребенка — 3 мальчика и 1 девочка), исправление деформаций стоп аппаратом Илизарова (6 случаев — 4 мальчика и 2 девочки), сочетание открытого заднего релиза с методом Илизарова (4 ребенка — 3 мальчика и 1 девочка). В 4 случаях двусторонней косолапости (2 мальчика и 2 девочки) эквино-варусная деформация постоянно рецидивировала даже после обширных корригирующих операций и аппаратного метода лечения по Илизарову в возрасте детей до 5 лет. Родители 1 ребенка после второго рецидива категорически отказались от какого-либо лечения. У всех этих детей рецидив возникал с обеих сторон очень быстро (в течение 6–12 мес.) с формированием жесткой ригидной деформации, несмотря на ак-

тивное поддерживающее лечение ортезами и ортопедической обувью. Двум девочкам после 10 лет выполнен трехсуставной артродез стоп [11, 12]. Пяти пациентам (3 девочки и 2 мальчика) оперативное лечение не проводилось, так как у них имелось выраженное приведение переднего отдела стоп при хороших клинических и рентгенологических характеристиках функции таранно-пяточного

комплекса: объем тыльной и подошвенной флексии стоп 30–40° в секторе функционально выгодного положения, рентгенологически нормальные взаимоотношения в большеберцово-таранно-пяточных комплексах. При ходьбе у них наблюдалась внутренняя ротация стоп до 20°, в повседневной жизни они пользовались обычной и ортопедической обувью [11, 12].

Таблица 4. Оценка результатов после традиционного лечения косолапости  
Table 4. Evaluation of the results after traditional clubfoot treatment

Число пациентов, чел. (%)	Отлично (86–100 баллов)	Хорошо (71–85 баллов)	Удовлетворительно (56–70 баллов)	Рецидив повторный (менее 56 баллов)
41 (100 %)	3 (7,32 %)	14 (34,15 %)	20 (48,78 %)	4 (9,75 %)
Средний балл	87	74	61	46

Клинически у 37 (90,24 %) детей удалось сформировать правильную плантиградную опору на стопы во всех фазах шага. Гипотрофия икроножных мышц и тканей по тыльно-наружной поверхности пораженных стоп осталась хорошо заметной, больные стопы отставали в длине до 0,7–1,0 см от здоровых, сохранялось приведение передних отделов стоп. Динамической супинации не наблюдалось, ходьба на носках и на пятках была умеренно ограничена ввиду сформировавшейся контрактуры околотаранных суставов в диапазоне функционально выгодного положения (подошвенная флексия в среднем 25°, резерв тыльной флексии стоп не превышал 10°).

Рентгенометрические показатели: ТПУ в прямой (в среднем — 13°) и боковой (в среднем — 19°) проекциях при оценках «отлично» и «хорошо», дивергенция таранных и пяточных костей у детей с оценкой «удовлетворительно» не превышала 7° по прямой и 12° по боковой проекциям. У 4 детей с плохими результатами ТПУ были 0–3° в обеих проекциях.

Таким образом, исправление рецидивов врожденной косолапости у пациентов, лечившихся по методу И. Понсети, в 76,47 % случаев (13 детей из 17) имеет надежный результат. Исправление рецидивов врожденной косолапости у детей, лечившихся традиционными способами, имеет надежный результат только в 41,47 % случаев (17 пациентов из 41), что значительно отличается от вышеуказанных данных (сопоставление результатов лечения рецидивов —  $\chi^2 = 4,579$ ,  $p = 0,02$ ) [11].

Следует отметить, что коррекция рецидивов идиопатической врожденной косолапости после лечения методом И. Понсети не требует выполнения обширных и травматичных хи-

рургических пособий в отличие от рецидивных случаев при традиционных способах лечения. При минирелизах в меньшей степени выражены контрактуры околоталярных суставов, чаще удается достичь близкой к норме дивергенции таранно-пяточных осей [12].

**Исправление паралитической и синдромной косолапости.** При хирургическом лечении детей, имеющих эквино-варусные стопы на фоне генетических болезней и патологии ЦНС, когда деформация стоп постоянно рецидивирует, выполнение малоинвазивных операций дает кратковременный эффект даже при условии тщательного соблюдения послеоперационного ортезно-брейсового лечения. Поэтому таким пациентам необходимы более «агрессивные» вмешательства — обширные релизные мягкотканые операции в сочетании с остеотомиями, артродезирующими процедурами и транспозициями сухожилий [15, 16]. Так, остеотомия внутренней лодыжки с низведением ее выполнена 2 пациентам; остеотомия (остеоклазия) большеберцовой кости на уровне дистального метафиза в возрасте старше 2,5–3 лет при ригидной форме эквино-варуса стопы — 3 пациентам; остеотомия пяточной кости по Dwyer, показанная при неисправимой варусной деформации заднего отдела стопы, обусловленной деформацией самой пяточной кости, выполнена 1 ребенку [12]. Трехсуставной (тройной) артродез стопы — операция, которую делают детям старше 9 или 10 лет (когда естественный рост костей завершается) с жестким каво-варусным уродством при сохранении удовлетворительных движений в голеностопном суставе, выполнена 20 пациентам в сочетании с транспозициями сухожилий [3, 12, 15]. Не утратил своих пози-



ций в исправлении деформаций стоп метод Г. А. Илизарова, применение которого позволяет бескровно достичь адекватной коррекции положения стоп при любом генезе косолапости. Такие операции выполнены 4 детям. На наш взгляд, этот метод следует сочетать с малоинвазивными релизами, транспозициями сухожилий, остеотомиями и резекционными операциями. Метод требует длительного стационарного лечения и адекватного терпимого отношения к нему больных детей и их родителей [3, 11, 12].

В сочетании с операциями на скелете стопы выполнялись сопровождающие операции: апоневротомия икроножных мышц, ахиллотомия или ахиллопластика, плантотомия, релиз, укорочение сухожилий перонеальной группы, транспозиция их на пяточную кость и медиальный отдел стопы, релиз задней большеберцовой мышцы, удлинение ее, транспозиция ее с латерализацией, транспозиция сухожилия передней большеберцовой мышцы латерально, капсулотомия таранно-ладьевидного сустава, удлинение сухожилий сгибателей или разгибателей пальцев стопы, транспозиция дистальных отделов их краниально на плюсневые кости [3, 8, 12].

Одному ребенку выполнена операция по блокированию переднего сектора дистальной зоны роста большеберцовой кости с одновременной сегментарной резекцией малоберцовой кости, за счет чего в процессе роста стопа постепенно приняла функционально выгодное плантиградное положение.

Также с целью коррекции варусной деформации стопы могут применяться остеотомии, укорачивающие кубовидную кость с одновременным удлинением ладьевидной кости (перемещение резецированного ауто-трансплантата из кубовидной кости в зону рассечения ладьевидной). Эти вмешательства позволяют регулировать рост костей при лечении косолапости. Для коррекции «вычурной» грубой ригидной паралитической деформации стопы в резерве ортопедии существует талэктомия (астрогалэктомия) [8, 12].

При выборе оперативного пособия для исправления эквино-варусной деформации стопы в каждом случае оценивают природу деформации — идиопатическая косолапость либо синдромный случай, патология ЦНС или хромосомные нарушения и т. д. При этом анализируется тяжесть и ригидность деформации, склонность патологии к рецидивированию, возраст ребенка, ростовые характеристики костей конечностей, перспектива вертикализации и ходьбы пациента, наличие других биомеханически значимых деформа-

ций скелета, имеющих существенное значение в определении тактики лечения ребенка. С родителями больного ребенка обсуждается сущность патологических нарушений и предстоящее лечение. Исходя из этого назначается объем предоперационного обследования ребенка (клиническое, рентгенологическое, нейрофизиологическое) и принимается решение об исправлении деформации только стопы или о коррекции многоуровневых нарушений конечности. В каждом конкретном случае определяется объем оперативного вмешательства: применение мягкотканых релизных операций, использование транспозиционных процедур, вмешательства на скелете стопы и/или голени либо сочетание различных способов хирургических пособий.

Представленные в статье данные демонстрируют, что широкий арсенал оперативных пособий для лечения эквино-варусной деформации стоп и рецидивов косолапости различного происхождения и обоснованный их выбор позволяет успешно корректировать порочное положение стоп на основе принципа «*a la carte...*» — делай то, что нужно для данной стопы [8, 9, 12, 13].

## Заключение

При идиопатических вариантах врожденной патологии оптимальным выбором является коррекция порочного положения стоп малоинвазивными вмешательствами без повреждения сухожилий сгибателей и их влагалищ в зоне медиальной лодыжки. При этом требует решения проблема прогнозирования и ранней диагностики рецидивов идиопатической косолапости, для исправления которых достаточно применения малотравматичных операций с минимальным повреждением тканей околоталярных суставов.

Целью лечения синдромных случаев является восстановление плантиградной ориентации стопы для нормальной опоры и ходьбы, а также исправление биомеханически значимых деформаций стоп в ходе многоуровневых вмешательств для приобретения и ношения обычной обуви или облегчения ухода за детьми. Лечение синдромной рецидивирующей косолапости предполагает выполнение обширных релизов, остеотомий и артродезирующих резекций суставов стопы уже в раннем возрасте детей.

Исправление эквино-варусной деформации стоп в процессе роста ребенка с выполнением операций блокирования зон роста дистальных метаэпифизов берцовых костей, предплюсны и плюсневых костей требует изучения и дальнейших исследований.



## Список литературы

1. Дейкало ВП, Дивович ГВ. Эпидемиология врожденной косолапости среди детского населения Гомельской области. *Новости хирургии*. 2014;22(2):207-212. DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.207>
2. Dobbs MB, Gurnett CA. Genetics of clubfoot. *J Pediatr Orthop*. 2012;21(1):7-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BPB.0b013e328349927c>
3. Миронов СП, ред. Клинические рекомендации Травматология и ортопедия детского и подросткового возраста. [Электронный ресурс]. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [дата обращения 2021 июнь 23]. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442449.html>
4. Клычкова ИЮ, Конюхов МП, Лапкин ЮА. Врожденная косолапость. Классификации, этиология, патогенез, эволюция методов лечения (Литературный обзор). *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014;2(3):53-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/PTORS2353-63>
5. Понсети И, Моркуендэ Х, Моска В. Косолапость: лечение по методу Понсети. [Электронный ресурс]. GlobalHELP. [дата обращения 2021 июнь 21]. Режим доступа: [http://www.global-help.org/publications/books/help\\_cfponsetirussian.pdf](http://www.global-help.org/publications/books/help_cfponsetirussian.pdf)
6. Малахов ОА, Волков СЕ. Врожденная косолапость и другие пороки развития стоп у детей: рук-во для врачей. В: Шапошников ЮГ, ред. Травматология и ортопедия. Руководство для врачей. Т. 3. Москва, 1997.
7. Бродко ВГ, Соколовский ОА, Бродко ГА. Врожденная косолапость: обзор проблемы. *Медицинские новости*. 2014(4):12-15. [дата обращения 2021 июнь 28]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdannaya-kosolapost-obzor-problemy>
8. Ponseti IV. *Congenital clubfoot. Fundamentals of treatment Ponseti*. New York: Oxford University Press; 1996.
9. Diméglio A, Bensahel H, Souchet P, Mazeau P, Bonnet F. Classification of clubfoot. *J Pediatr Orthop*. 1995;4(2):129-136. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01202412-199504020-00002>
10. Дерлятка М, Игнатовский МИ, Лашковский ВВ, Крупиц Б, Киселевский ЮМ, Паук И, Роговский М, Свириденко АИ, Сычевский ЛЗ. *Биомеханика и коррекция дисфункций стоп*: монография. Гродно: ГрГУ, 2009.
11. Дивович ГВ, Броннова АА, Романюк ТИ. Результаты лечения врожденной косолапости и ее рецидивов у детей: итоги 8-летней хирургической практической работы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;(2):35-42. [дата обращения 2021 июнь 21]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/193>
12. Дивович ГВ. Рациональный выбор способа хирургического лечения эквиноварусной деформации стоп различного генеза у детей и подростков. *Медицинские новости*. 2020;(8):42-45.
13. Врожденная косолапость: диагностика и лечение, проблемы и перспективы: рейтинговая система оценки Romyantsev N, Ezrohi V. В тез. мат. объедин. науч.-практ. конф. Санкт-Петербург, 20-21 июня 2013. [дата обращения 2021 июнь 19]. Режим доступа: <http://www.kosolapikov.net/index.php/news/13/57/itogi-nauchno-prakticheskoy-konferentsii-vrozhdannaya-kosolapost-diagnostika-i-lechenie-problemy-i-perspektivy>
14. Реброва ОЮ. *Медицинская статистика*. Москва: «Медиа Сфера»; 2001.
15. Яцък СП, Жердев КВ, Зубков ПА, Пак ЛА, Волкова МО, Челпаченко ОБ, Петельгузов АА. Роль нейрорегенных деформаций стоп в структуре нарушений функций нижних конечностей у пациентов с детским церебральным параличом. Стратегии хирургического лечения. Обзор литературных данных. *Медицинский совет*. 2018;(11):162-167. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-162-167>
16. Леончук СС, Щурова ЕН, Попков ДА, Чибиров ГМ, Бидямшин РР, Гатамов ОИ. Трехсуставной артродез для коррекции деформаций стоп и его влияние на кровоснабжение мягкотканых структур в области оперативного вмешательства у больных церебральным параличом. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):32-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-32-43>

## References

1. Deykalo VP, Divovich GV. Epidemiology of congenital clubfoot among children's population of Gomel region. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(2):207-212. DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.207> (In Russ.).
2. Dobbs MB, Gurnett CA. Genetics of clubfoot. *J Pediatr Orthop*. 2012;21(1):7-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BPB.0b013e328349927c>
3. Mironov SP, ed. Clinical guidelines Traumatology and orthopedics of children and adolescents. [Electronic resource]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. [date of access 2021 June 23]. Available from: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442449.html> (In Russ.).
4. Klychkova IY, Konyukhov MP, Lapkin YA. Congenital clubfoot. Classifications, etiology, pathogenesis, evolution of treatment methods (Literary review). *Pediatric Traumatology, Orthopedics and Reconstructive Surgery*. 2014;2(3):53-63. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/PTORS2353-63>
5. Ponseti I, Morkuenda X, Mosca V. Clubfoot: treatment according to the Ponseti method. [Electronic resource]. GlobalHELP. [date of access 2021 June 21]. Available at: [http://www.global-help.org/publications/books/help\\_cfponsetirussian.pdf](http://www.global-help.org/publications/books/help_cfponsetirussian.pdf) (In Russ.).
6. Malakhov OA, Volkov SE. Congenital clubfoot and other malformations of the feet in children: a guide for doctors. In: Shaposhnikov YuG, ed. Traumatology and Orthopedics. A guide for doctors. Vol 3. Moscow, 1997. p. 309-326. (In Russ.).
7. Bradko VG, Sakalouski OA, Bradko GA. Congenital clubfoot: review of the problem. *Med. Novosti*. 2014(4):12-15. [date of access 2021 June 28]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdannaya-kosolapost-obzor-problemy> (In Russ.).
8. Ponseti IV. *Congenital clubfoot. Fundamentals of treatment Ponseti*. New York: Oxford University Press; 1996.
9. Diméglio A, Bensahel H, Souchet P, Mazeau P, Bonnet F. Classification of clubfoot. *J Pediatr Orthop*. 1995;4(2):129-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01202412-199504020-00002>
10. Derlyatka M, Ignatovsky MI, Lashkovsky VV, Krupich B, Kiselevsky YM, Pauk I, Rogalsky M, Sviridenok AI, Sychevsky LZ. *Biomechanics and correction of foot dysfunctions*: monograph. Grodno: GrSU, 2009. (In Russ.).

11. Divovich GV, Bronova AA, Romanyuk TI. The results of the treatment of congenital clubfoot and its relapses in children: the results of 8-year surgical practical work. *Health and Ecology Problems*. 2020;(2):35-42 [date of access 2021 June 21]. Available at: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/193> (In Russ.).

12. Divovich GV. Rational choice of a method for surgical treatment of equinovarus deformity of feet of various origins in children and adolescents. *Medical news*. 2020;(8):42-45. (In Russ.).

13. Congenital clubfoot: diagnosis and treatment, problems and prospects: a rating system for assessing Rumyantsev N, Ezrohi V. In abstracts. mat. edged scientific-practical conf. St. Petersburg, June 20-21, 2013. [date of access 2021 June 19]. Available from: <http://www.kosolapikov.net/index.php/news/13/57/itogi-nauchno-prakticheskoy-konferentsii-vrozhdennaya-kosolapost-diagnostika-i-lechenie-problemy-i-perspektivy> (In Russ.).

14. Rebrova OY. *Medical statistics*. Moscow: "Media Sfera"; 2001. (In Russ.).

15. Yatsyk SP, Zherdev KV, Zubkov PA, Pak LA, Volkova MO, Chel-pachenko OB, Petelguzov AA. The role of neurogenic foot deformities in the structure of lower limb dysfunctions in patients with cerebral palsy. Surgical treatment strategies. Review of literature data. *Medical advice*. 2018;(11):162-167. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-162-167>

16. Leonchuk SS, Shchurova EN, Popkov DA, Chibirov GM, Bidyamshin RR, Gatamov OI. Three-joint arthrodesis for correction of foot deformities and its effect on blood supply to soft tissue structures in the area of surgery in patients with cerebral palsy. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(4):32-43. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-32-43>

### Информация об авторе / Information about the author

**Дивович Геннадий Владимирович**, старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6176-2197>

e-mail: [divovich\\_gol@mail.ru](mailto:divovich_gol@mail.ru)

**Gennady V. Divovich**, Senior Lecturer at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6176-2197>

e-mail: [divovich\\_gol@mail.ru](mailto:divovich_gol@mail.ru)

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Дивович Геннадий Владимирович**

e-mail: [divovich\\_gol@mail.ru](mailto:divovich_gol@mail.ru)

**Gennady V. Divovich**

e-mail: [divovich\\_gol@mail.ru](mailto:divovich_gol@mail.ru)

Received / Поступила в редакцию 08.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021

УДК [618.1-22+616.6]:616-053.3-022-036

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-9>

## Факторы риска внутриутробной инфекции новорожденного у беременных с урогенитальной инфекцией

© Т. Н. Захаренкова, Е. А. Лашкевич, Е. А. Лакудас

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Определить клинико-анамнестические факторы риска внутриутробной инфекции (ВУИ) новорожденного у беременных с урогенитальной инфекцией (УГИ).

**Материалы и методы.** Обследована 431 пациентка: основная группа (группа 1) — 353 женщины с УГИ во время беременности (подгруппа 1А — 215 женщин, у детей которых диагностирована ВУИ, подгруппа 1Б — 138 женщин, дети которых были рождены без признаков ВУИ); группа сравнения (группа 2) — 78 женщин без УГИ во время беременности (подгруппа 2А — 44 пациентки, дети которых родились с признаками ВУИ, подгруппа 2Б — 34 женщины, у детей которых не было ВУИ). Изучали акушерско-гинекологический и соматический анамнез пациентов, течение беременности.

**Результаты.** Наличие в анамнезе у беременных с УГИ гинекологических и соматических заболеваний было ассоциировано со значимым увеличением риска реализации ВУИ новорожденного ( $p = 0,003$  и  $p = 0,005$  соответственно). Значимо чаще у беременных с УГИ в анамнезе наблюдались вагиниты ( $p = 0,041$ ) и фоновые и предраковые заболевания шейки матки ( $p = 0,027$ ). Беременность на фоне УГИ протекала с рецидивирующей угрозой прерывания ( $p = 0,046$ ), чаще осложнялась острой респираторной инфекцией ( $p < 0,001$ ) и значимо чаще заканчивалась преждевременными родами — 24,7 % ( $p = 0,009$ ).

**Заключение.** Поиск объективных критериев развития ВУИ плода является важной и сложной задачей современного акушерства. Анализ анамнеза беременных с урогенитальной инфекцией, а также своевременная диагностика и адекватное лечение урогенитальной инфекции и острой респираторной инфекции позволят снизить недонашивание беременности и частоту ВУИ новорожденного.

**Ключевые слова:** урогенитальная инфекция, внутриутробная инфекция, гинекологический и соматический анамнез, осложнения беременности.

**Вклад авторов.** Захаренкова Т.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и статистическая обработка полученных данных, обсуждение результатов исследования, обзор публикаций по теме исследования, утверждение рукописи для публикации; Лашкевич Е.А.: сбор, анализ и статистическая обработка полученных данных, обсуждение результатов исследования, обзор публикаций по теме исследования; Лакудас Е.А.: сбор материала, статистическая обработка полученных данных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Захаренкова ТН, Лашкевич ЕА, Лакудас ЕА. Факторы риска внутриутробной инфекции новорожденного у беременных с урогенитальной инфекцией. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):72–79. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-9>

## Risk factors for neonatal intrauterine infection in pregnant women with urogenital infection

© Tatiana N. Zakharenkova, Elena L. Lashkevich, Elena L. Lakudas

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective.** To determine the clinical and anamnestic risk factors for neonatal intrauterine infection (IUI) in pregnant women with urogenital infections (UGI).

**Materials and methods.** 431 patients were examined: the main group (group 1) — 353 women with UGI during pregnancy (subgroup 1A — 215 women whose children were diagnosed with IUI, subgroup 1B — 138 women whose children were born without signs of IUI; the comparison group (group 2) — 78 women without

UGI during pregnancy (subgroup 2A — 44 patients whose children were born with signs of IUI, subgroup 2B — 34 women whose children did not have IUI. We studied the obstetric and gynecological, somatic anamnesis of the patients, the course of their pregnancy.

**Results.** The presence of gynecological and somatic diseases in the anamnesis of the pregnant women with UGI was associated with a significant increase of the risk for neonatal IUI ( $p = 0.003$  and  $p = 0.005$ , respectively). Vaginitis ( $p = 0.041$ ), background and precancerous diseases of the cervix ( $p = 0.027$ ) were significantly most prevalent in the pregnant women with UGIs in their history. Pregnancy complicated by UGI proceeded with a recurrent miscarriage risk ( $p = 0.046$ ) was most often accompanied by acute respiratory infection ( $p < 0.001$ ) and significantly most often ended in premature birth — 24.7% ( $p = 0.009$ ).

**Conclusion.** The search for objective criteria for the development of neonatal IUI is an important and complex task of modern obstetrics. The analysis of the anamnesis of pregnant women with urogenital infections, as well as timely diagnosis and adequate treatment of urogenital infection and acute respiratory infection will reduce the miscarriage rate and the incidence rate of neonatal IUI.

**Keywords:** urogenital infection, intrauterine infection, gynecological and somatic anamnesis, pregnancy complications.

**Author contributions.** Zakharenkova T.N.: concept and design of the study, collection, analysis and statistical processing of the obtained data, discussion of the results of the study, review of publications on the topic of the study, approval of the manuscript for publication; Lashkevich E.L.: collection, analysis and statistical processing of the obtained data, discussion of the research results, review of publications on the research topic; Lakudas E.L.: collection of material, statistical processing of the obtained data.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Zakharenkova TN, Lashkevich EL, Lakudas EL. Risk factors for neonatal intrauterine infection in pregnant women with urogenital infection. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):72-79. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-9>

## Введение

Одним из приоритетных направлений медицины в современных условиях является предупреждение, своевременная диагностика и лечение инфекционной патологии в системе охраны здоровья матери и плода, повышение демографической безопасности. Широкое распространение нарушений микробиоценоза и УГИ у беременных является непосредственной причиной увеличения числа случаев внутриутробного инфицирования плода, нарушения его роста и развития, осложненного течения беременности, ее недонашивания и рождения детей с инфекционными заболеваниями [1–4]. В структуре перинатальной смертности инфекционные заболевания обуславливают от 11 до 45 % случаев, в структуре мертворождаемости достигают 80 % [5].

Внутриутробная инфекция диагностируется в 10–15 % преждевременных родов и 50–80 % — очень ранних преждевременных родов [2, 6]. Преждевременный разрыв плодных оболочек даже при отсутствии явной урогенитальной инфекции при недонашенной беременности, сопровождающийся длительным безводным промежутком, увеличивает частоту инфекционных осложнений как у матери (хориоамнионит, послеродовые гнойно-септические заболевания), так и у плода, новорожденного (внутриутробная инфекция, некротизирующий энтероколит) [7, 8]. В последующем у таких детей увеличивается риск расстройств аутистического спектра, часты депрессии [9].

На сегодняшний день во всем мире отсутствует система мер, направленных на предупреждение развития ВУИ плода, продолжается поиск достоверных маркеров для диагностики ВУИ [10]. Значительно затрудняет диагностику внутриутробной инфекции в антенатальном периоде тот факт, что не существует прямой корреляции между степенью воспалительных изменений у матери и тяжестью поражения плода/новорожденного [2]. Достоверно верифицировать хориоамнионит (объективный критерий внутриутробной инфекции) позволяет только гистологическое исследование тканей последа. При этом именно гистологический хориоамнионит, наблюдаемый в 2,5 % родов, ассоциируется с преждевременным разрывом плодных оболочек и родами до 34 недель, дистрессом плода, положительными посевами из влагалища и антенатальным применением антибиотиков [8]. В то же время в околоплодных водах, плаценте, кишечнике плода присутствуют микроорганизмы, не вызывая при этом заболевания.



Работы последних лет показали, что микробиота плаценты схожа больше с ротовой полостью, но представлена меньшим разнообразием [11], а даже незначительные изменения этого микромира, в том числе на фоне антибактериального лечения, предрасполагают к неблагоприятным исходам [2, 4, 12]. Назначение антибактериального лечения урогенитальной инфекции не позволяет уменьшить число таких осложнений, как спонтанное прерывание беременности [12], а при наличии сопутствующих заболеваний, в том числе и экстрагенитальных, формирование истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), когда шейка матки не выполняет в полной мере роль защитного барьера, создаются условия для реализации внутриутробной инфекции [2, 13].

До настоящего времени так и не сформированы четкие диагностические критерии ВУИ во время беременности, а сразу после рождения у ребенка с признаками асфиксии тяжело дифференцировать истинное гипоксическое состояние и врожденную инфекцию, поэтому остается крайне важным поиск клинико-анамнестических критериев, позволяющих еще до рождения ребенка оценить риск и провести медицинскую профилактику его инфицирования, а при рождении ребенка в асфиксии уже с первых минут проводить адекватное лечение с учетом риска ВУИ.

### Цель исследования

Определить клинико-анамнестические факторы риска ВУИ новорожденного у беременных с УГИ.

### Материалы и методы

Обследована 431 женщина, родоразрешенная в УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2» и У «Гомельская областная клиническая больница». В основную группу (группа 1) вошли 353 женщины, у которых во время настоящей беременности были диагностированы урогенитальные инфекционные заболевания, такие как вагинит и/или инфекция мочевых путей (гестационный пиелонефрит, цистит). В зависимости от реализации инфекции у плода/новорожденного выделили две подгруппы. Подгруппу 1А составили 215 женщин, у детей которых наблюдались инфекционно-воспалительные заболевания, классифицируемые в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в рубриках P35-P39 как ВУИ. В

подгруппу 1Б было отнесено 138 женщин, дети которых были рождены без признаков ВУИ. Группу сравнения (группа 2) составили 78 женщин без урогенитальных инфекций во время беременности, из которых у 44 пациенток дети родились с признаками ВУИ (подгруппа 2А) и у 34 женщин родились здоровые дети без ВУИ (подгруппа 2Б).

В ходе исследования изучены акушерско-гинекологический и соматический анамнез, течение настоящей беременности.

Полученные данные обрабатывались при помощи программ «Excel», 2016, «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Значимость различий частот наблюдений при межгрупповом сравнении определяли при помощи критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, одностороннего критерия Фишера. Для оценки влияния факторов риска рассчитывали отношение шансов (OR) и его доверительный интервал (95 % CI). Количественные признаки представлены как медиана с интерквартильным размахом (25-й; 75-й процентиля). Для сопоставления групп по количественным признакам использовали критерии Крускала — Уоллиса, Манна — Уитни (Z). Различия между группами считали значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Возраст пациентов группы 1 составил 26 (22; 30) лет, что было значимо меньше, чем возраст пациентов группы 2 — 28 (24; 31) лет ( $Z = 2,97$ ,  $p = 0,003$ ). В подгруппах различий выявлено не было.

При изучении семейного положения обследуемых пациенток установлено, что в независимости от реализации ВУИ беременные с УГИ не состояли в зарегистрированном браке значимо чаще, чем беременные без УГИ — 85 из 353 (24,1 %) женщин против 10 из 78 (12,8 %) соответственно ( $\chi^2 = 4,08$ ,  $p = 0,043$ ).

При анализе исходов предыдущих беременностей установлено, что отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольный выкидыш, антенатальная гибель плода/эмбриона, внематочная беременность, пузырный занос, прерывание беременности по медико-генетическим показаниям) имели 75 из 215 (21,3 %) пациенток 1-й группы и 10 из 44 (12,8 %) пациенток 2-й группы, что значимо не различалось ( $\chi^2 = 2,36$ ,  $p = 0,123$ ). Не выявлено различий в подгруппах. Так, в подгруппе 1А и 1Б у 49 из 215 (22,8 %) и 26 из 138 (18,8 %) женщин соответственно наблюдались осложнения акушерского анамнеза, в

подгруппах 2А и 2Б — у 6 из 138 (13,6 %) и 4 из 34 (11,8 %) пациенток соответственно. Медицинский аборт по желанию провели 88 из 353 (24,9 %) женщин группы 1 и 17 из 78 (21,8 %) пациенток группы 2, что было сопоставимо, включая подгруппы исследования.

Настоящие роды у большинства пациенток с урогенитальными инфекциями и/или реализацией ВУИ у новорожденного (подгруппы 1А, 1Б и 2А) были первыми — у 60,6 %, 61,6 % и 68,2 % женщин соответственно. При этом в подгруппе 2Б статистически значимо меньше было первородящих — 35,3 % ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,008$ ), что, возможно, связано с адекватным планированием повторных родов.

Гинекологические заболевания предшествовали наступлению настоящей беременности у 214 из 353 (60,6 %) женщин группы 1 и 33 из 78 (42,3 %) пациенток группы 2, что значимо различалось ( $\chi^2 = 4,83$ ,  $p = 0,028$ ). В

подгруппе 1А гинекологические заболевания встречались чаще, чем в подгруппе 2А — у 138 из 215 (64,2 %) женщин против 17 из 44 (38,6 %,  $\chi^2 = 8,89$ ,  $p = 0,003$ ), и с одинаковой частотой в подгруппах 2А и 2Б — в 55,1 % и в 47,1 % случаев соответственно ( $\chi^2 = 2,56$ ,  $p = 0,11$ ). Таким образом,отягощенный гинекологический анамнез явился значимым фактором риска УГИ во время беременности (OR = 2,1; 95 % CI 1,28–3,45,  $p = 0,005$ ), а также значимым фактором риска реализации ВУИ у беременных с УГИ (OR = 2,85; 95 % CI 1,46–5,55,  $p = 0,003$ ) [3].

У пациенток группы 1 значимо чаще, чем у пациенток группы 2 гинекологический анамнез был отягощен развитием фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, вагинитом (таблица 1) [4]. Среди заболеваний, передаваемых половым путем, до настоящей беременности были диагностированы и пролечены хламидиоз, сифилис, трихомониаз, генитальный герпес.

Таблица 1. Структура перенесенных до настоящей беременности гинекологических заболеваний у обследованных пациенток, абс. (%)

Table 1. Structure of previous gynecological diseases before current pregnancy in the examined patients, abs. (%)

Заболевания	Группы пациентов					
	группа 1 (УГИ+)			группа 2 (УГИ-)		
	1А ВУИ+ (n = 215)	1Б ВУИ- (n = 138)	Всего (n = 353)	2А ВУИ+ (n = 44)	2Б ВУИ- (n = 34)	Всего (n = 78)
Фоновые и предраковые заболевания шейки матки	95 (44,2)	69 (50,0)	164 (46,5)* $\chi^2 = 4,90$ $p = 0,027$	13 (29,6)	10 (29,4)	23 (29,5)
Вагинит	29 (13,5)	51 (36,9)	80 (22,7)* $\chi^2 = 4,17$ $p = 0,041$	2 (4,6)	7 (20,6)	9 (11,5)
Заболевания, передаваемые половым путем	12 (5,6)	6 (4,4)	18 (5,1)	1 (2,3)	1 (2,9)	2 (2,6)
Хронический сальпингоофорит	10 (4,7)	16 (11,6)	26 (7,4)	2 (4,6)	2 (5,9)	4 (5,1)
Миома матки	5 (2,3)	4 (2,9)	9 (2,6)	1 (2,3)	0	1 (1,3)
Бесплодие	10 (4,6)	0	10 (2,8)	3 (6,9)	1 (2,9)	4 (5,1)
Прочие заболевания	26 (12,1)	4 (2,9)	30 (8,5)	3 (6,9)	1 (2,9)	4 (5,1)

\* Статистически значимые различия с группой 2 «Всего»

Среди прочих гинекологических заболеваний наблюдались единичные случаи нарушений менструального цикла, кист и апоплексии яичника, полипов эндометрия и дисгормональных заболеваний молочных желез, по которым не выявлено значимых различий между группами.

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания были отмечены в анамнезе у 258 из 353 (73,1 %) женщин группы 1 и у 62 из 78

(78,2 %) женщин группы 2 ( $p = 0,304$ ). Значимо чаще экстрагенитальные заболевания наблюдались у пациенток 1А подгруппы по сравнению с беременными 1Б подгруппы — у 175 из 215 (81,4 %) против 83 из 138 (60,2 %,  $p < 0,0001$ ). Наличие экстрагенитальных заболеваний в анамнезе у беременных с УГИ значимо увеличивало шанс реализации ВУИ (OR = 2,90; 95 % CI 1,79–4,70,  $p = 0,005$ ) [5]. Не выявлена связь отягощенного соматического

анамнеза с риском ВУИ при отсутствии УГИ при беременности. В обеих группах отмечена высокая доля женщин с избыточным весом и ожирением — 84 из 353 (23,8 %) в группе 1 и 13 из 78 (16,7 %) в группе 2 соответственно. При этом в подгруппе беременных с УГИ и реализацией ВУИ по сравнению с подгруппой без ВУИ доля женщин с избыточным весом и ожирением была значимо ниже — 40 из 215 (18,6 %) в сравнении с 44 из 138 (31,9 %,  $\chi^2 = 7,46$ ,  $p = 0,006$ ). В то же время у беременных без УГИ, дети которых родились с ВУИ (подгруппа 2А), значимо реже был избыточный вес и ожирение, чем у пациенток с ВУИ новорожденного (подгруппа 2Б) — 2 из 44 (4,6 %) против 11 из 34 (32,4 %,  $\chi^2 = 8,77$ ,  $p = 0,03$ ) женщин, а также в сравнении с пациентками подгрупп 1А, 1Б ( $p < 0,05$ ). Возможно, данный факт объясняется тем, что подкожная жировая клетчатка является местом внегонадного синтеза эстрогенов, оказывающих, в свою очередь, протективное действие на эпителий слизистой влагалища, способствуя размножению лактобактерий, препятствуя развитию вагинита, бактериального вагиноза [2]. В нашем исследовании наличие избыточного веса и ожирения явилось фактором, снижающим риск развития ВУИ новорожденного как у женщин с УГИ (OR = 0,49; 95 % CI 0,29-0,80,  $p = 0,005$ ), так и у беременных без УГИ (OR = 0,10; 95 % CI 0,02-0,49,  $p = 0,005$ ), что требует дальнейшего исследования с коррекцией на другие факторы риска ВУИ и индекс массы тела, осложнения беременности.

Среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний с наибольшей частотой диагностированы заболевания органа зрения и

печени с желудочно-кишечным трактом — у 79 (22,4 %) и 62 (17,6 %) из 353 пациенток 1-й группы и у 20 (25,6 %) и 15 (19,2 %) из 78 пациенток 2-й группы соответственно. Заболевания верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы имели 34 (9,6 %) и 51 (14,5 %) из 353 пациенток 1-й группы и по 10 из 78 (12,8 %) пациенток 2-й группы соответственно. Заболевания сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы перенесли 37 (10,5 %) и 46 (13,0 %) из 353 пациенток 1-й группы и 7 (9,0 %) и 13 (16,7 %) из 78 пациенток 2-й группы соответственно. Варикозная болезнь и соматоформная вегетативная дисфункция диагностирована у 19 (5,4 %) и 47 (13,3 %) из 353 пациенток 1-й группы и по 6 из 78 (5,9 %) пациенток 2-й группы соответственно. Прочие заболевания имели 16 из 353 (4,5 %) пациенток 1-й группы и 3 из 78 (3,9 %) пациенток 2-й группы соответственно. По частоте экстрагенитальных заболеваний в подгруппах различий не выявлено.

Анализируя течение настоящей беременности, следует отметить, что критерием включения пациентов в группу 1 явилось развитие во время настоящей беременности урогенитальных инфекций (влагалища и мочевых путей), которые были диагностированы при наличии клинико-лабораторных данных. Большинство пациенток группы 1 во время настоящей беременности перенесли вагинит — 318 из 353 (90,1 %), каждая четвертая имела инфекцию мочевых путей (ИМП). Не отмечено статистически значимых различий между подгруппами 1А и 1Б по частоте встречаемости различных инфекционно-воспалительных заболеваний (таблица 2).

Таблица 2. Осложнения настоящей беременности у обследованных пациенток, абс. (%)  
Table 2. Complications of current pregnancy in the examined patients, abs. (%)

Осложнения беременности	Группы пациенток					
	группа 1 (УГИ+)			группа 2 (УГИ-)		
	1А ВУИ+ (n = 215)	1Б ВУИ- (n = 138)	Всего (n = 353)	2А ВУИ+ (n = 44)	2Б ВУИ- (n = 34)	Всего (n = 78)
Угрожающее прерывание беременности	110 (51,2)	63 (45,7)	173 (49,0)	19 (43,2)	13 (38,2)	32 (41,0)
ИЦН	4 (1,9)	6 (4,4)	10 (2,8)	0	0	0
Анемия	67 (31,2)* $\chi^2 = 34,97$ $p < 0,0001$	88 (63,8)	149 (42,2)	12 (27,3)* $\chi^2 = 20,0$ $p < 0,0001$	15 (44,1)	27 (34,6)
Хроническая внутриматочная гипоксия плода	20 (9,3)	11 (8,0)	31 (8,8)	8 (18,2)	2 (5,9)	10 (12,8)
Синдром задержки роста плода	10 (4,7)	3 (2,2)	13 (3,7)	0	1 (2,9)	1 (1,3)
Гипертензивные нарушения	16 (7,4)	10 (7,3)	26 (7,4)	3 (6,8)	7 (20,6)	10 (12,8)

Осложнения беременности	Группы пациенток					
	группа 1 (УГИ+)			группа 2 (УГИ-)		
	1А ВУИ+ (n = 215)	1Б ВУИ- (n = 138)	Всего (n = 353)	2А ВУИ+ (n = 44)	2Б ВУИ- (n = 34)	Всего (n = 78)
Многоводие	3 (1,4)	2 (1,5)	5 (1,4)	2 (4,6)	0	2 (2,6)
Острая респираторная инфекция	90 (41,9)# $\chi^2 = 26,41$ $p < 0,0001$	45 (32,6)# $\chi^2 = 10,79$ $p < 0,0001$	135 (38,2)# $\chi^2 = 38,72$ $p < 0,0001$	0	1 (2,9)	1 (1,3)
Вагинит	185 (86,1)	133 (96,4)	318 (90,1)	0	0	0
ИМП	64 (29,8)	36 (26,1)	100 (28,3)	0	0	0
Другие осложнения	3 (1,4)	0	3 (0,9)	3 (6,8)	0	3 (3,9)

\*Статистически значимые различия с группой 1Б. # Статистически значимые различия с соответствующими подгруппами 2А и 2Б, группой 2

В группе 2 у беременных не было урогенитальных инфекций. Тем не менее только у 18 из 78 (23,1 %) женщин группы 2 беременность протекала без осложнений. Интересным явился тот факт, что в подгруппе 2А почти у каждой третьей женщины — у 12 из 44 (27,3 %) до момента диагностики ВУИ у новорожденного не было диагностировано каких-либо нарушений в течении беременности. В подгруппе 2Б у 6 из 34 (17,7 %) женщин беременность протекала без осложнений.

Наиболее частым осложнением настоящей беременности в группах явился угрожающий выкидыш или угрожающие преждевременные роды, по частоте развития которого группы значимо не различались. В то же время повторяющиеся 2 и более раз в разных триместрах угрожающие прерывания беременности чаще отмечены у пациенток группы 1 — у 62 из 353 (17,6 %) женщин против 6 из 78 (7,7 %) беременных группы 2 ( $\chi^2 = 3,97$ ,  $p = 0,046$ ). ИЦН наблюдалась только у пациенток с УГИ, что и обусловило в совокупности высокий процент преждевременных родов — у 87 из 353 (24,7 %) женщин в группе 1, что было значимо чаще, чем в группе 2 — 8 из 78 (10,3 %) случаев ( $\chi^2 = 6,88$ ,  $p = 0,009$ ) [13].

В исследовании у всех беременных наблюдалась высокая частота развития анемии. При этом значимо чаще анемия наблюдалась у беременных с УГИ при отсутствии реализации ВУИ (подгруппа 1Б) — у 88 из 138 (63,8 %), чем в подгруппах с развитием ВУИ (1А и 2А). Наличие анемии у беременных с УГИ снижало шанс реализации ВУИ у новорожденного (OR = 0,26; 95 % CI 0,16–0,40,  $p < 0,0001$ ). Данный факт требует дальнейшего изучения. Возможно, дефицит железа при беременности может быть усугублен наличием хронической инфекции, особенно в

почках (группа 1), но в то же время в условиях нехватки железа ограничены возможности распространения микроорганизмов и реализация инфекции матери в инфекцию плода/новорожденного (подгруппа 1Б).

ОРИ значимо чаще осложняла течение беременности в группе 1 — у 135 из 353 (38,2 %) беременных против 1 (1,3 %) случая в группе 2 ( $\chi^2 = 38,72$   $p < 0,0001$ ). Не отмечено различий между подгруппами 1А и 1Б.

К другим осложнениям беременности относили люмбалгию, кисту яичника и гестационный сахарный диабет, которые наблюдались в единичных случаях и по частоте их встречаемости группы не различались.

## Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

Урогенитальная инфекция, осложняющая течение беременности, наблюдалась у более молодых женщин возраста 26 (22; 30) лет против 28 (24; 31) лет ( $p = 0,003$ ) в группе без УГИ, из которых 24,1 % ( $p = 0,043$ ) не состояли в зарегистрированном браке.

Пациентки, не имеющие признаков УГИ и ВУИ новорожденного, в большинстве своем были повторнородящими ( $p = 0,029$ ), что указывает на планирование повторных родов.

Гинекологические заболевания в анамнезе, из которых значимо чаще у беременных с УГИ встречались вагинит ( $p = 0,041$ ) и фоновые и предраковые заболевания шейки матки ( $p = 0,027$ ), в 2,1 раза повышали шанс развития УГИ во время беременности ( $p = 0,005$ ), возможно из-за их хронического рецидивирующего течения, и в 2,85 раз повышали шанс реализации ВУИ новорожденного у беременных с УГИ ( $p = 0,003$ ).

Наличие соматических заболеваний в анамнезе в 2,9 раз увеличивало шанс ВУИ у беременных с УГИ ( $p = 0,005$ ). Требуется даль-



нейшего изучения факт более низкой доли женщин с ожирением в группах с ВУИ новорожденного независимо от наличия УГИ ( $p = 0,005$ ), а также факт снижения шанса развития ВУИ у беременных с урогенитальной инфекцией при наличии анемии ( $p < 0,0001$ ).

Беременность на фоне УГИ сопровождалась рецидивирующей угрозой прерывания ( $p = 0,046$ ), что может быть как клиническим проявлением ВУИ, так и фактором риска ее реализации, чаще осложнялась ОРИ

( $p < 0,001$ ) и значимо чаще заканчивалась преждевременными родами — 24,7 % ( $p = 0,009$ ).

Наиболее важной и сложной задачей на современном этапе развития медицины является поиск объективных критериев развития ВУИ плода, так как даже при отсутствии диагностированной УГИ у беременных в 27 % случаев беременность протекала без явных осложнений, но заканчивалась рождением детей с инфекционными заболеваниями.

### Список литературы

1. Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):503-521. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.08.001>
2. Озолина ЛА, Бахарева ИВ, Тягунова АВ. Влияние различных факторов на плод. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. с. 94-99.
3. Захаренкова ТН, Каплан ЮД. Влияние микробиоты урогенитального тракта на исход беременности. *Акушерство. Гинекология. Генетика.* 2019;5(1):5-15.
4. Посисеева ЛВ. Внутриутробная инфекция: вопросы и ответы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(2):124-128. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-124-128>
5. Фофанова ИЮ. Бактериальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Современное состояние проблемы. [Электронный ресурс]. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018; 160 с. [дата обращения 2021 июнь 20]. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970446300.html>
6. Gravett MG. Successful treatment of intraamniotic infection/inflammation: a paradigm shift. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):83-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.020>
7. Лашкевич ЕЛ, Воронович ГВ. Длительный безводный промежуток – возможный исход. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;(3):109-114. [дата обращения 2021 май 23]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/272>
8. Han X, Du H, Cao Y, Zhang Y, Zhang J, Zhang L, et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2021;34(5):794-802. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1618824>
9. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R, et al. Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(6):594-602. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0029>
10. Долгушина ВФ, Долгушин ИИ, Курносенко ИВ, Лебедева ЮВ. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции. *Акушерство и гинекология.* 2017;(1):40-45. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.40-5>
11. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: maternal health and the placental microbiome. *Placenta.* 2017;54:30-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>
12. Larsson PG, Poutakidis G, Adolfsen A, Charonis G, Pasi B, Ekström L. Treatment of bacterial vaginosis in early pregnancy and its effect on spontaneous preterm delivery and preterm premature rupture of membranes. *Clin microbial.* 2016;5:5. DOI: <https://dx.doi.org/10.4172/2327-5073.1000259>
13. Захаренкова ТН, Каплан ЮД. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции. *Проблемы здоровья и экологии.* 2019;(4):27-32. [дата обращения 2021 май 23]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/150>

### References

1. Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):503-521. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.08.001>
2. Ozolinja LA, Bahareva IV, Tjagunova AV. Effect of various factors on fetus. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. p. 94-99. (in Russ.).
3. Zakharenkova TN, Kaplan JuD. Effect of the microbiota of the urogenital tract on pregnancy outcome. *Akusherstvo. Ginekologija. Genetika.* 2019;5(1):5-15. (in Russ.).
4. Posiseeva LV. Intrauterine infection: questions and answers. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(2):124-128. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-124-128>
5. Fofanova IJu. Bacterial infections in obstetrics and gynecology. Modern view on the problem. Moscow: GEOTAR-Media; 2018; 160 p. [date of access 2021 June 20]. Available from: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970446300.html> (in Russ.).
6. Gravett MG. Successful treatment of intraamniotic infection/inflammation: a paradigm shift. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):83-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.020>
7. Lashkevich EL, Voronovich GV. A long anhydrous period — a possible outcome. *Health and Ecology Issues.* 2020;(3):109-114. [date of access 2021 May 23]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/272> (In Russ.)
8. Han X, Du H, Cao Y, Zhang Y, Zhang J, Zhang L at all. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2021;34(5):794-802. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1618824>
9. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R, et al. Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(6):594-602. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0029>

10. Dolgushina VF, Dolgushin II, Kurnosenko IV, Lebedeva YuV. Clinical and immunological criteria of intrauterine infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(1):40-45. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.40-5> (in Russ.)
11. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: maternal health and the placental microbiome. *Placenta*. 2017;54:30-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>
12. Larsson PG, Poutakidis G, Adolfsson A, Charonis G, Pasi B, Ekström L. Treatment of bacterial vaginosis in early pregnancy and its effect on spontaneous preterm delivery and preterm premature rupture of membranes. *Clinical Microbiology*. 2016;5:5. DOI: <https://dx.doi.org/10.4172/2327-5073.1000259>
13. Zakharenkova TN, Kaplan YuD. Ischemic-Cervical Insufficiency as a Risk Factor for Intrauterine Infection. *Health and Ecology Issues*. 2019;(4):27-32. [date of access 2021 May 23]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/272> (in Russ.).

### Информация об авторах / Information about the authors

**Захаренкова Татьяна Николаевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

e-mail: [tera03@yandex.by](mailto:tera03@yandex.by)

**Лашкевич Елена Леонидовна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9971-0464>

e-mail: [Lashkevichelena@yandex.ru](mailto:Lashkevichelena@yandex.ru)

**Лакудас Елена Львовна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5451-9519>

e-mail: [Lakudene@mail.ru](mailto:Lakudene@mail.ru)

**Tatiana N. Zakharenkova**, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

e-mail: [tera03@yandex.by](mailto:tera03@yandex.by)

**Elena L. Lashkevich**, PhD (Med), Assistant Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9971-0464>

e-mail: [Lashkevichelena@yandex.ru](mailto:Lashkevichelena@yandex.ru)

**Elena L. Lakudas**, PhD (Med), Assistant Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5451-9519>

e-mail: [Lakudene@mail.ru](mailto:Lakudene@mail.ru)

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Захаренкова Татьяна Николаевна**

e-mail: [tera03@yandex.by](mailto:tera03@yandex.by)

**Tatiana N. Zakharenkova**

e-mail: [tera03@yandex.by](mailto:tera03@yandex.by)

Received / Поступила в редакцию 11.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021



## Оценка параметров импульсных сигналов, применяемых в электростимуляции, с использованием новой экспериментальной установки в курсе медицинской и биологической физики

©А. А. Казущик, Е. С. Петрова, А. И. Савицкий, Д. Б. Куликович

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Разработать экспериментальную установку, алгоритм визуальной и аналитической оценки параметров импульсных сигналов, используемых в электростимуляции, для применения в курсе медицинской и биологической физики.

**Материалы и методы.** В качестве материалов исследования использовали данные, полученные с помощью экспериментальной установки. Анализ полученных результатов (характеристики импульсного сигнала) проводился аналитическим и численным методами.

**Результаты.** Предложенная экспериментальная установка для получения и анализа импульсных сигналов, применяемых в электростимуляции, в процессе обучения студентов позволяет освоить методики определения параметров импульсного сигнала, изучить методы изменения характеристик импульсных сигналов, используемых в электростимуляции.

**Заключение.** Применение новой экспериментальной установки позволяет получить навыки оценки параметров и характеристик различных импульсных сигналов путем их визуализации и аналитической оценки.

**Ключевые слова:** медицинская и биологическая физика, физиотерапия, электростимуляция, импульсные сигналы, реабилитация.

**Вклад авторов.** Казущик А.А., Петрова Е.С., Савицкий А.И., Куликович Д.Б.: разработка оригинальной экспериментальной установки по изучению импульсных сигналов с дифференцирующей и интегрирующей цепями, обсуждение и анализ полученных с помощью лабораторной установки осциллограмм, редактирование, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Казущик АА, Петрова ЕС, Савицкий АИ, Куликович ДБ. Оценка параметров импульсных сигналов, применяемых в электростимуляции, с использованием новой экспериментальной установки в курсе медицинской и биологической физики. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):80–85. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-10>

## Evaluation of the parameters of pulse signals applied in electrical stimulation using a new experimental device in the course of Medical and Biological Physics

© Alexander L. Kazushchyk, Elena S. Petrova, Alexander I. Savitsky,  
Dmitry B. Kulikovich

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective.** To develop an experimental device, an algorithm for visual and analytical evaluation of the parameters of pulse signals used in electrical stimulation for further application in the course of Medical and Biological Physics.

**Materials and methods.** The data obtained with the help of the experimental device were used as research materials. The analysis of the obtained results (characteristics of the pulse signal) was carried out with the

analytical and numerical methods.

**Results.** The proposed experimental device for receiving and analyzing pulse signals applied in electrical stimulation in education allows mastering the methods of the determination of the parameters of pulse signals, studying the methods to alter the characteristics of pulse signals used in electrical stimulation.

**Conclusion.** The application of the experimental device makes it possible to acquire skills to evaluate the parameters and characteristics of difference pulse signals through their visualization and analytical evaluation.

**Keywords:** *Medical and Biological Physics, Physiotherapy, electrostimulation, pulse signals, rehabilitation.*

**Author contributions.** Kazushchik A.L., Petrova E.S., Savitsky A.I., Kulikovich: D.B.: development of an original experimental device to study pulse signals with differentiating and integrating circuits, discussion and analysis of oscillograms obtained using the laboratory device, editing, review of publications on the topic of the article, checking of critical content, approving the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Kazushchik AL, Petrova ES, Savitsky AI, Kulikovich DB. Evaluation of the parameters of pulse signals applied in electrical stimulation using a new experimental device in the course of Medical and Biological Physics. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):80–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-10>

## Введение

Профильная направленность курса медицинской и биологической физики в медицинском вузе обусловлена рассмотрением физических законов и явлений применительно к решению многих медицинских задач (например, нормальной физиологии, физиотерапии, лучевой диагностики и лучевой терапии, медицинской визуализации и др.). Междисциплинарные связи курса «Медицинская и биологическая физика» базируются на фундаментальных законах естественно-научных дисциплин, прежде всего физики, биологии, химии, далее имеют свое развитие в курсах медицинской биологии, нормальной физиологии, биофизических основах физиотерапии [1]. Курс медицинской и биологической физики формирует у будущих специалистов медицинского профиля фундаментальные знания, необходимые для понимания физических, физико-химических, биофизических и физиологических процессов, лежащих в основе функционирования организма, дает возможность получения практических навыков при работе с медицинским оборудованием и освоения физических методов исследования биологических систем. В частности, в связке с курсом физиотерапии медицинская и биологическая физика является теоретической и практической базой для клинической медицины [2–4].

## Цель исследования

Разработать экспериментальную установку, алгоритм визуальной и аналитической оценки параметров импульсных сигналов, используемых в электростимуляции, для

применения в курсе медицинской и биологической физики.

## Материалы и методы

В качестве материалов исследования использовали данные, полученные с помощью экспериментальной лабораторной установки (рисунок 1), состоящей из осциллографа С8-46/3 (1), источника постоянного тока Б5-84 (2), генератора импульсных сигналов УТГ1005А (3), разработанного модуля (4), включающего в себя электростимулятор ЭТНС-100-2 (4.1), дифференцирующую (4.2) и интегрирующую (4.3) цепи. Анализ полученных результатов (характеристики импульсного сигнала) проводился аналитическим и численным методами: по полученной осциллограмме определялись амплитуда импульсного сигнала ( $A$ ), длительность импульса ( $t_n$ ) и паузы ( $t_p$ ). Рассчитывались период ( $T$ ) и частота импульсного сигнала ( $f$ ), а также скважность ( $Q$ ) и коэффициент заполнения ( $k$ ).

Период следования импульсов рассчитывался по следующей формуле (1):

$$T = t_n + t_p \quad (1)$$

Частота импульсного сигнала — по формуле (2):

$$f = 1/T \quad (2)$$

Скважность рассчитывалась по формуле (3):

$$Q = T/t_n \quad (3)$$

Коэффициент заполнения рассчитывался по формуле (4):

$$k = 1/Q \quad (4)$$



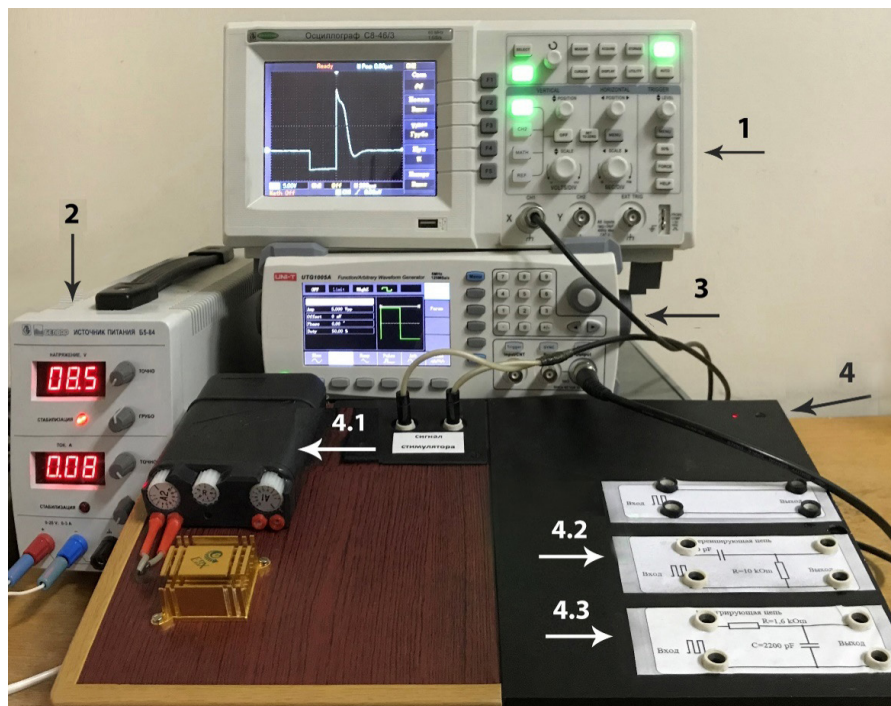


Рисунок 1. Экспериментальная установка для определения параметров импульсных сигналов  
Figure 1. Experimental device for the determination of the parameters of pulse signals

## Результаты и обсуждение

Предложенная новая учебная экспериментальная установка позволила получить осциллограммы импульсных сигналов, представленные на рисунке 2. По полученным осциллограммам проводилась визуальная и количественная оценка параметров импульсных сигналов (амплитуда импульсного сигнала ( $A$ ), длительность импульса ( $t_{\text{и}}$ ) и паузы ( $t_{\text{п}}$ )).

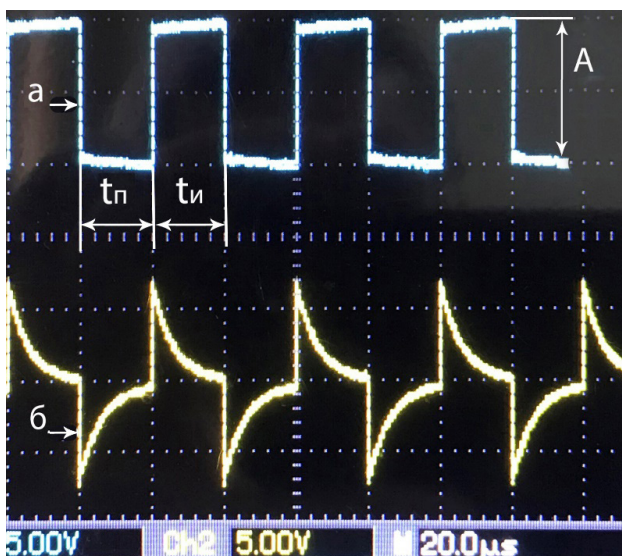


Рисунок 2. Осциллограммы импульсных сигналов:  
а — сигнал прямоугольной формы, б — сигнал, измененный дифференцирующей цепью  
Figure 2. Oscilloscope images of pulse signals: a — rectangular signal, b — signal modified by the differentiating circuit

По осциллограмме прямоугольного сигнала (рисунок 2а), используя расчетные формулы (1–4), проводилась оценка основных характеристик импульсных сигналов: амплитуда импульсного сигнала достигает 8 В, при этом длительность импульса составляет 20 мкс, длительность паузы — 20 мкс, период следования импульсов — 40 мкс. Согласно расчетам, частота импульсного сигнала составляет 25 кГц, коэффициент заполнения — 0,5, скважность — 2.

Отметим, что каждый вид электростимуляции требует особой формы и характеристик импульсного сигнала, например, длительности импульса и частоты сигнала [5–6], а также крутизны фронта [7]. Экспериментальная установка дает возможность наблюдать изменения базового сигнала прямоугольной формы (рисунок 2а) корректирующими (интегрирующими и дифференцирующими) цепями, используемыми в электростимуляторах. Пример изменения характеристик базового сигнала дифференцирующей цепью приведен на рисунке 2б.

Используя полученные навыки определения параметров сигнала прямоугольной формы, проводилась оценка импульсного сигнала, сгенерированного противоболевым двухканальным электростимулятором ЭТНС-100-2, который предназначен для лечения болевых синдромов посттравматического и

неврологического генеза, проявляющихся в двух очагах одновременно. Данный электростимулятор применяется как в лечебно-профилактических учреждениях,

так и в домашних условиях для временной или постоянной стимуляции. Осциллограмма сигнала электростимулятора ЭТНС-100-2 представлена на рисунке 3.

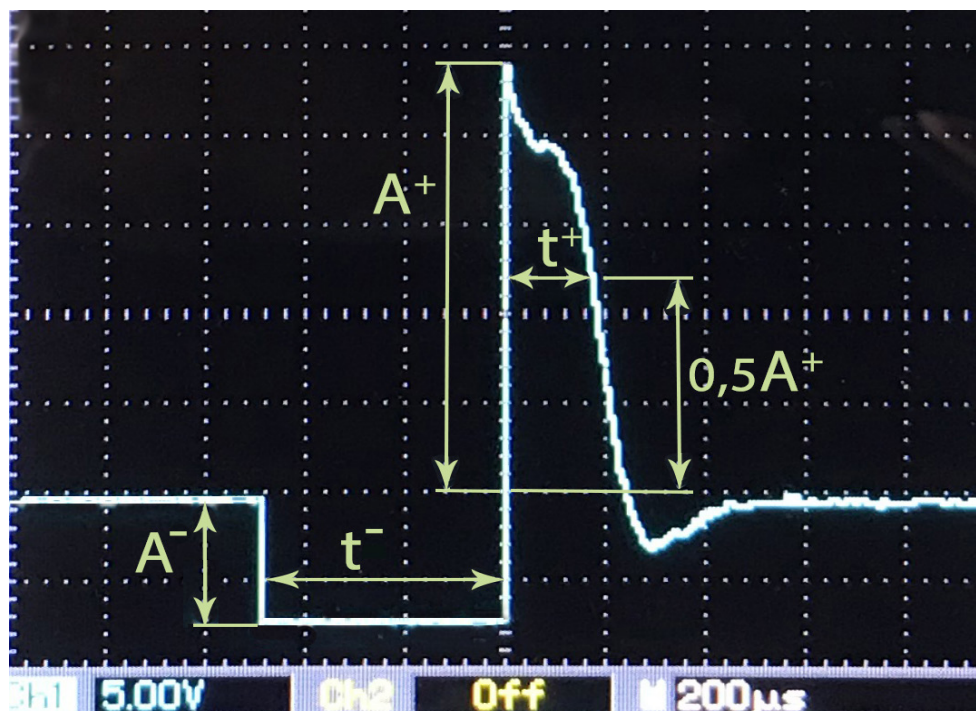


Рисунок 3. Осциллограмма сигнала электростимулятора ЭТНС-100-2  
Figure 3. Oscillogram of the ETNS-100-2 electrical stimulator signal

По осциллограмме электростимулятора амплитуда отрицательной части импульса  $A^-$  составляет 7,5 В, положительной части  $A^+$  — 24 В. Длительность положительной части импульса  $t^+$ , измеренная на уровне половины амплитуды  $A^+$ , составляет 160 мкс, отрицательной — 500 мкс.

Анализ полученных осциллограмм показывает изменение базового сигнала прямоугольной формы корректирующими цепями, что необходимо при использовании таких импульсных сигналов в различных видах электростимуляции и реабилитации, например, в электросон-терапии [8], при травмах спинного мозга [9–10], в мышечной

стимуляции [11] и интраспинальной микро-стимуляции [12].

### Заключение

Таким образом, предложенная новая экспериментальная установка для получения и анализа импульсных сигналов, применяемых в электростимуляции, в рамках учебной программы курса «Медицинская и биологическая физика» в процессе обучения студентов медицинского вуза позволяет получить практические навыки визуализации и определения параметров импульсных сигналов, используемых в электростимуляции.

### Список литературы

1. Петрова ЕС, Стародубцева МН, Куликович ДБ, Игнатенко ВА, Кузнецов БК. Методические аспекты реализации межпредметных связей в курсах медицинской и биологической физики и информатики в медицине. В: *Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии: сборник статей Респ. науч.-практ. конф.*; 2018, 29-30 нояб; Гомель: ГомГМУ, 2018. с. 375-378. [дата обращения 2021 Апрель 7]. Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/4532>

2. Белова АН, Балдова СН. Методы электростимуляции в восстановлении двигательных функций после позвоночно-спинномозговой травмы. Обзор литературы. *Трудный пациент*. 2014;12(6):42-48. [дата обращения 2021 Апрель 7]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-elektrostimulyatsii-v-vosstanovlenii-dvigatelnyh-funktsiy-posle-pozvonочно-spinnomozgovoy-travmy-obzor-literatury/viewer>



3. Пономаренко ГН. 100 вопросов физиотерапевту. СПб.: Невский проспект; 2002. 128 с.
4. Леонов АВ, Нестерович МИ. Современные взгляды на использование методов транскраниальной электростимуляции. В: *Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборнике науч. ст. IX Респ. науч.-практ. конф.*; 2017; 28 апр.; Гомель, 449-451. [дата обращения 2021 Апрель 7]. Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/4651>
5. Mulcahey MJ, Smith BT, Betz RR. Evaluation of the lower motor neuron integrity of upper extremity muscles in high level spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1999 Aug;37(8):585-591. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3100889>
6. Minassian K, Persy I, Rattay F, Pinter MM, Kern H, Dimitrijevic MR. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Hum Mov Sci*. 2007 Apr;26(2):275-295. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humov.2007.01.005>
7. Minassian K, Gilje B, Rattay F, Pinter MM, Binder H, Gerstenbrand F, Dimitrijevic MR. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord*. 2004 Jul;42(7):401-416. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3101615>
8. Кошукова ГН, Буглак НП. Влияние электросон-терапии на эндорфиновый профиль больных ревматоидным артритом. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016;(1):20-23. [дата обращения 2021 Апрель 10]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-elektroson-terapii-na-endorfinovyy-profil-bolnyh-revmatoidnym-artritom/viewer>
9. Martin R, Sadowsky C, Obst K, Meyer B, McDonald J. Functional electrical stimulation in spinal cord injury: from theory to practice. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2012;18(1):28-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1310/sci1801-28>
10. Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Nov 16;860:360-376. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09062.x>
11. Mushahwar VK, Aoyagi Y, Stein RB, Prochazka A. Movements generated by intraspinal microstimulation in the intermediate gray matter of the anesthetized, decerebrate, and spinal cat. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004 Aug-Sep;82(8-9):702-714. DOI: <http://dx.doi.org/10.1139/y04-079>
12. Saigal R, Renzi C, Mushahwar VK. Intraspinal microstimulation generates functional movements after spinal-cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2004 Dec;12(4):430-440. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/TNSRE.2004.837754>

## References

1. Petrova ES, Starodubtseva MN, Kulikovich DB, Ignatenko VA, Kuznetsov BK. Methodological aspects of the realization of intersubject connections in the courses of Medical and Biological Physics and Informatics in Medicine. V *A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of comorbid pathology: collection of articles Resp. scientific-practical conf.*; 2018, 29-30 November; Gomel: GomSMU, 2018. p. 375-378. [date of access 2021 Apr 7]. Available from: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/4532> (In Russ.).
2. Belova AN, Baldova SN. Methods of electrical stimulation in the restoration of motor functions after spinal cord injury. Literature review. *Difficult patient*. 2014;12(6):42-48. [date of access 2021 Apr 7]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-elektrostimulyatsii-v-vosstanovlenii-dvigatelnyh-funktsiy-posle-pozvonочно-spinnomozgovoy-travmy-obzor-literatury/viewer> (In Russ.).
3. Ponomarenko GN. 100 questions to a physiotherapist. Saint Petersburg: Nevsky Prospect; 2002. 128 p. (In Russ.).
4. Leonov AV, Nesterovich MI. Modern views on the use of methods of transcranial electrical stimulation. V: *Problems and prospects for the development of modern medicine: collection of scientific. Art. IX Rep. scientific-practical conf.*; 2017, 28 Apr; Gomel: GomSMU, 2017. p. 449-451. [date of access 2021 Apr 7]. Available from: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/4651> (In Russ.).
5. Mulcahey MJ, Smith BT, Betz RR. Evaluation of the lower motor neuron integrity of upper extremity muscles in high level spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1999 Aug;37(8):585-591. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3100889>
6. Minassian K, Persy I, Rattay F, Pinter MM, Kern H, Dimitrijevic MR. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Hum Mov Sci*. 2007 Apr;26(2):275-295. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humov.2007.01.005>
7. Minassian K, Gilje B, Rattay F, Pinter MM, Binder H, Gerstenbrand F, Dimitrijevic MR. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord*. 2004 Jul;42(7):401-416. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3101615>
8. Koshukova GN, Buglak NP. Influence of electroson therapy on the endorphin profile of patients with rheumatoid arthritis. *Physiotherapy and balneology bulletin*. 2016;(1):20-23. [date of access 2021 Apr 10]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-elektroson-terapii-na-endorfinovyy-profil-bolnyh-revmatoidnym-artritom/viewer> (In Russ.).
9. Martin R, Sadowsky C, Obst K, Meyer B, McDonald J. Functional electrical stimulation in spinal cord injury: from theory to practice. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2012;18(1):28-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1310/sci1801-28>
10. Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Nov 16;860:360-376. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09062.x>
11. Mushahwar VK, Aoyagi Y, Stein RB, Prochazka A. Movements generated by intraspinal microstimulation in the intermediate gray matter of the anesthetized, decerebrate, and spinal cat. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004 Aug-Sep;82(8-9):702-714. DOI: <http://dx.doi.org/10.1139/y04-079>
12. Saigal R, Renzi C, Mushahwar VK. Intraspinal microstimulation generates functional movements after spinal-cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2004 Dec;12(4):430-440. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/TNSRE.2004.837754>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Казущик Александр Леонович**, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-0169>

e-mail: [velum396@gmail.com](mailto:velum396@gmail.com)

**Петрова Елена Сергеевна**, к.ф.-м.н., доцент, доцент кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2031-1637>

**Савицкий Александр Иванович**, ассистент кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-471X>

**Куликович Дмитрий Борисович**, ассистент кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6063-6225>

**Alexander L. Kazushchyk**, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-0169>

e-mail: [velum396@gmail.com](mailto:velum396@gmail.com)

**Elena S. Petrova**, PhD (Physics and Mathematics), Associate Professor at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2031-1637>

**Alexander I. Savitsky**, Assistant lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-471X>

**Dmitry B. Kulikovich**, Assistant lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6063-6225>

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Казущик Александр Леонович**

e-mail: [velum396@gmail.com](mailto:velum396@gmail.com)

**Alexander L. Kazushchyk**

e-mail: [velum396@gmail.com](mailto:velum396@gmail.com)

*Received / Поступила в редакцию 24.06.2021*

*Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021*

*Accepted / Принята к публикации 20.09.2021*





## Показатели метаболизма соединительной ткани, их взаимозависимости у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки

© В. В. Берещенко, А. Н. Лызиков

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязи показателей матриксных металлопротеиназ (ММП) концевых телопептидов коллагена первого типа у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии заболевания и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование было включено 39 пациентов с ХБП в стадии 5Д, 24 пациента с первичными грыжами передней брюшной стенки и 25 пациентов группы сравнения без визуальных признаков дисплазии соединительной ткани. Концентрацию уровней ММП-1, ММП-2, ММП-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), ТИМП-3, концевой N-телопептида (NTX-N), концевой C-телопептида (CTX-C) определяли в плазме с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

**Результаты.** У пациентов в терминальной стадии заболевания с ХБП и пациентов с грыжами передней брюшной стенки отсутствовали статистически значимые биохимические показатели продолжающегося разрушения костной ткани по уровням концевых телопептидов NTX-N и CTX-C.

Имеется статистически значимое повышение уровня ММП-1, ММП-2, ММП-9 ( $p < 0,001$ ) у пациентов с ХБП в стадии 5Д и основных ТИМП-1 и ТИМП-3 ( $p < 0,001$ ) в соотношении с группой сравнения. Данные показатели были соизмеримы с изменениями в соединительной ткани и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки.

**Заключение.** Полученные результаты указывают на нарушения в регуляции синтеза и структурных взаимоотношений соединительной ткани у пациентов с ХБП в стадии 5Д и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки. У пациентов с ХБП в стадии 5Д и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки наблюдаются идентичные прямые корреляционные связи в показателях метаболизма соединительной ткани по NTX-N, ММП-1 и ММП-9, ТИМП-1, что указывает на сходные нарушения в регуляции синтеза и структурных нарушений в соединительной ткани.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы, концевой N-телопептид, концевой C-телопептид.

**Вклад авторов.** Берещенко В.В.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала и создание образцов, анализ полученных данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лызиков А.Н.: обсуждение данных, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено в рамках выполнения НИОК(Т)Р «Разработать методы диагностики и патогенетического лечения хронических прогрессирующих заболеваний паренхиматозных органов и связанных с ними состояний, сопровождающихся нарушением процессов регенерации», № госрегистрации 20190387 от 29.03.2019 г.

**Для цитирования:** Берещенко ВВ, Лызиков АН. Показатели метаболизма соединительной ткани, их взаимозависимости у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):86–93. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-11>

## Indices of connective tissue metabolism, their interconnection in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias

© Valentin V. Bereshchenko, Anatoly N. Lyzikov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To study the interconnection between the indices of matrix metalloproteinases (MMPs) of type I collagen terminal telopeptides in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) and in patients with anterior abdominal wall hernias.

**Materials and methods.** 39 patients with CKD stage 5D, 24 patients with primary anterior abdominal wall hernias and 25 patients of the comparison group without visual signs of connective tissue dysplasia were included into the prospective study. The concentrations of the levels of MMP-1, MMP-2, MMP-9, tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), TIMP-3, N-terminal telopeptide NTX-N, C-terminal telopeptide CTX-C were determined in plasma using the enzyme immunoassay (ELISA).

**Results.** The end-stage patients with CKD and the patients with anterior abdominal wall hernias showed no statistically significant biochemical indices of ongoing bone tissue destruction based on the levels of terminal telopeptides NTX-N and CTX-C. There are statistically significant increases in the levels of MMP-1, MMP-2, MMP-9 ( $p < 0.001$ ) in the CKD stage 5D patients and major TIMP-1 and TIMP-3 ( $p < 0.001$ ) in relation to the comparison group. These indices were comparable with the changes in the connective tissue of the patients with primary anterior abdominal wall hernias.

**Conclusion.** The obtained results indicate disturbances in the regulation of the synthesis and structural relationships of connective tissue in CKD stage 5D patients and in patients with primary anterior abdominal wall hernias. CKD stage 5D patients and primary anterior abdominal wall hernias reveal identical direct correlations in the indices of connective tissue metabolism according to NTX-N, MMP-1 and MMP-9, TIMP-1, which indicates similar disturbances in the regulation of the synthesis and structural disorders in connective tissue.

**Keywords:** matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase, N-terminal telopeptide, C-terminal telopeptide.

**Author contributions.** Bereshchenko V.V.: research concept and design, collection of material and creation of a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approval of the manuscript for publication; Lyzikov A.N.: discussing data, approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was carried out within the framework of the R&D project “To develop methods for the diagnosis and pathogenetic treatment of chronic progressive diseases of the parenchymal organs and related conditions accompanied by failed regeneration processes”, State Registration No.20190387 dated 29.03.2019.

**For citation:** Bereshchenko VV, Lyzikov AN. Indices of connective tissue metabolism, their interconnection in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):86–93. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-11>

### Введение

История изучения металлопротеиназ начинается с 1962 г., когда Woessner указал на белковый фермент в матке млекопитающих, который мог разрушать коллаген. В том же году при изучении изменений в хвосте головастика J. Gross и C. Lapierre впервые идентифицировали ММП, которая влияла на деградацию коллагена. А в 1966 г. была получена химически чистая ММП-1 из хвостового плавника и кожи спины голова-

стика. На протяжении 70–80-х гг. были выделены ММП-2, ММП-3. И к 1991 г. были идентифицированы, названы и охарактеризованы основные ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-8, ММП-9 и ММП-10, а также тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и ТИМП-2. А семейство ММП выросло до 25 членов, хотя и не все они были человеческими. Все ММП были разделены на пять подгрупп: коллагеназы, желатиназы, матрилизины, стромелизины и ММП мем-

бранного типа [1]. Спустя несколько лет добавились еще две группы ММП: заякоренные с помощью гликозилфосфатидилинозитола и группа так называемых других матричных металлопротеиназ [2].

Установлено, что практически все клетки человеческого организма в той или иной степени продуцируют ММП. Функция ММП многогранна и до конца не изучена. Они участвуют во всех воспалительных реакциях, ангиогенезе, заживлении ран, обеспечивают ремоделирование ткани, поддерживают ее архитектуру и гомеостаз, освобождают пространство для миграции клеток в эмбриогенезе, имплантации эмбриона, способствуют росту и развитию организма [2, 3]. ММП точно регулируются в нормальных физиологических условиях, но при нарушении регуляции они становятся причиной многих заболеваний, таких как остеопороз, остеоартриты, крипторхизм, диспластические синдромы, грыжи, варикозная болезнь, пролапсы тканей и органов, аневризмы и др. [4, 5].

Активность большинства ММП очень низкая или незначительная в здоровых тканях, но их экспрессия транскрипционно контролируется ростовыми факторами, такими как эпидермальный фактор роста, факторы роста фибробластов, цитокинов — TNF  $\alpha$ ,  $\beta$ , IL-1, IL-6, воспалительными цитокинами, мелатонином, гормонами и нейропептидами, физическим и оксидантным стрессом [3, 5]. Активация проферментов происходит либо внутриклеточно с помощью протеиновых конвертаз, либо внеклеточно — с помощью пептидаз, таких как другие ММП, цитокинов, факторов роста, компонентов эндоплазматического ретикулума, плазмина, сериновых протеиназ, урокиназоподобного активатора плазминогена, эластазы и других агентов. Активность ММП также регулируется активацией зимогенов-предшественников и ингибированием эндогенными ингибиторами, ТИМП [5, 6, 7].

Активность ММП в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами — ТИМП, которые подавляют активность ММП путем образования комплекса с ними. Считается, что протеолитическая активность ММП определяется балансом между активной формой фермента и его специфическим ингибитором [3, 8]. Известно на сегодняшний день четыре типа: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4, отличающиеся друг от друга по способности инактивировать ММП разных типов [2, 8]. ТИМП ингибируют все ММП, за исключени-

ем ТИМП-1, который не ингибирует ММП-14, ММП-16, ММП-24 [8, 9]. Считается, что определенные ТИМП более специфичны к определенным ММП. К примеру, ТИМП-1 ингибирует преимущественно ММП-9, ТИМП-2 значительно лучше ингибирует ММП-2, а ТИМП-3 — как ММП-2, так и ММП-9 [8]. Реально же воздействия определенных ТИМП на ММП несколько сложнее. Любой из белков ТИМП может ингибировать практически любую ММП, но с разными константами ингибирования в разных тканях [3]. Кроме того, ТИМП выполняют функции фактора роста [10]. Mann D. и его коллеги показали, что ТИМП стимулируют пролиферацию фибробластов и регулируют фенотипическую дифференцировку в миофибробласты [11]. Vanhoutte D. и Neumans S. описали обзор ММП-независимых эффектов ТИМП [12].

Имеется ряд исследований, предполагающих роль ММП и ТИМП в прогрессирующей фиброзных изменений в почках — как в клубочках, так и в тубулярном интерстиции. Так, экспрессия ММП-13 и ММП-14 была повышена при хроническом воспалении почек и (или) фиброзе почек человека. Снижение экспрессии ММП-9 коррелировало с развитием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза у крыс и гломерулосклероза у мышей. Высокий уровень экспрессии ТИМП-1 и ТИМП-2 был у пациентов с гломерулосклерозом [13].

На моделях с нокаутом у трансгенных мышей были получены доказательства ренопротекторного эффекта ММП-2 и ТИМП-3. Был показан профиброгенный эффект для ТИМП-1 и ТИМП-2, а также роль ММП-2, ММП-7 и ММП-9 в прогрессировании почечного фиброза [13].

В то же время уровень ММП и ТИМП имеет не только топографические, но и видовые различия у млекопитающих. К примеру, ММП-3 отсутствует у крыс в проксимальных почечных канальцах, но обнаруживается в проксимальных и дистальных канальцах обезьяны, а также в эпителиальных клетках клубочков и канальцев у человека. В почках мышей экспрессия ТИМП-1 осуществляется на низких уровнях, ТИМП-2 и ТИМП-3 — на более высоких уровнях, тогда как ТИМП-4 не определяется. ТИМП-1 локализуется в клубочках почек у крыс и людей. Кроме того, ТИМП-3 экспрессируется в почках крысы, а клубочки человека экспрессируют ТИМП-1 и ТИМП-2 [13].

Все это затрудняет изучение данных биохимических показателей в органах и тканях организмов, а типичные биологические объекты не подходят для эксперимента. Важно отметить, что локализация и уровень ММП и ТИМП еще не полностью выяснены как при нормальном физиологическом состоянии, так и при патологии. Продолжается изучение ММП, ТИМП и структуры коллагеновых волокон путем взятия биопсийного материала у пациентов с грыжами различной локализации. Отмечено повышение уровня ММП-2 и снижение ТИМП-2 в поперечной фасции у пациентов с прямыми грыжами живота, а ММП-1, ММП-3, ММП-9 и ММП-13 — у пациентов с рецидивными паховыми и послеоперационными грыжами [14, 15, 16]. Кроме того, отмечается различная частота развития послеоперационных грыж после трансплантации почки у пациентов с ХБП — от 1,1 до 7,0 % [17, 18]. Таким образом, интерес представляет дальнейшее изучение биохимических маркеров синтеза и разрушения соединительной ткани у пациентов с ХБП в терминальной стадии и грыжами передней брюшной стенки.

### Цель исследования

Изучить взаимосвязи показателей ММП и концевых телопептидов коллагена первого типа у пациентов с хронической болезнью почек в терминальной стадии заболевания и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

### Материалы и методы

Первую основную группу составили 39 пациентов с ХБП в стадии 5Д, находящихся на лечении в областном отделении нефрологии и программного гемодиализа учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (ГОСКБ). Медиана пациентов по возрасту составила 60,00 [48,00; 67,00] лет. Мужчин было 21 (53,85 %), женщин — 18 (46,15 %). В качестве почечно-заместительной терапии 30 (76,92 %) пациентам проводился гемодиализ и 9 (23,08 %) пациентам — перитонеальный диализ.

Вторая основная группа состояла из 24 пациентов, находящихся на лечении в хирургических отделениях ГОСКБ и государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 4» (ГГКБ № 4) с первичными грыжами передней брюшной стенки. Мужчин было 14 (58,33 %), женщин — 10 (41,67 %). Ме-

диана возраста пациентов составила 51,00 [40,50; 61,50] год. У пациентов преобладали первичные паховые, бедренные и пупочные грыжи — 23 (95,83 %), у 1 пациента была грыжа белой линии живота.

Группу сравнения составили 25 пациентов, находившихся на лечении в ГГКБ № 4 по поводу других заболеваний (сальпингофорит, патология шейки матки, полипы эндометрия, застарелые закрытые повреждения менисков и др.) без визуальных признаков патологии соединительной ткани. Медиана возраста в этой группе пациентов была 49,00 (38,00; 56,00) лет. По гендерному признаку пациенты были распределены следующим образом: мужчин было 12 (48,00 %), женщин — 13 (52,00 %).

В плазме крови пациентов определялись маркеры резорбции костной ткани (концевые N-телопептиды (NTX-N) и C-телопептиды (CTX-C) коллагена первого типа), а также ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-3. Анализ проводился на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (ГомГМУ) методом ИФА. Были использованы диагностикумы Elabscience Biotechnology Inc для определения человеческих ингибиторов матриксной металлопротеиназы ELISA Kit с чувствительностью для ММП-1 — 0,1 нг/мл, для ММП-2 — 0,47 нг/мл, ММП-9 — 18,75 пг/мл, ТИМП-1 — 0,1 нг/мл, ТИМП-3 — 37,5 пг/мл. Чувствительность для CTX-C была 0,094 нг/мл, для NTX-N — 0,094 нг/мл. В качестве образцов использовали плазму крови пациентов, полученную при центрифугировании смеси цельной крови с антикоагулянтом ЭДТА (6 %). Подготовку реакционных смесей проводили согласно инструкции производителя тест-систем. Учет результатов проводили с помощью микропланшетного спектрофотометра Sunrise (Tecan Austria GmbH) при длине волны 450 нм.

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.0 (Trial-версия). Нормальность распределения числовых показателей определялась с помощью теста Шапиро — Уилка (W). При проведении анализа установлено, что распределение всех числовых признаков отличалось от нормального. В этой связи числовые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q<sup>1</sup>; Q<sup>3</sup>], сравнительный анализ числовых данных проводили с использованием теста Манна — Уитни (U). Взаимосвязи между



биохимическими показателями оценивали с помощью корреляции Спирмана ( $r_s$ ). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На первом этапе с целью исключения на момент исследования явлений резорбции костной ткани нами определялись продукты деградации коллагена первого типа — концевые N-телопептиды (NTX-N) и C-телопептиды (CTX-C) в плазме пациентов основных групп и группы сравнения.

Уровень СТХ-С у пациентов с ХБП в 5Д стадии составил 0,2918 [0,1936; 0,6014] нг/мл, у пациентов с грыжами передней брюшной стенки — 0,436020 [0,231110; 1,701050] нг/мл, а в группе сравнения — 0,5335 [0,3976; 1,3523] нг/мл. Показатель СТХ-С у пациентов группы сравнения и основной группы был в пределах общепринятой нормы резорбции костной ткани ( $< 0,8$  нг/мл) [19]. При этом уровень СТХ-С был статистически

значимо выше у пациентов группы сравнения ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов с ХБП в 5Д стадии.

Уровень NTX-N у пациентов с ХБП в 5Д стадии оставался в пределах нормальных значений для метаболизма костной ткани и составлял 1,0385 [0,8221; 1,8049] нг/мл, хотя и был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с грыжами передней брюшной стенки — 0,829330 [0,591635; 0,829330] нг/мл и статистически не значимо выше, чем у пациентов группы сравнения — 0,8221 [0,6587; 1,1683] нг/мл.

Таким образом, на момент исследования у пациентов сравниваемых групп отсутствовали признаки резорбции костной ткани, которая могла бы повлиять на показатели ММП и ТИМП. Полученные данные могут указывать на низкий метаболизм костной ткани у пациентов с ХБП в терминальной стадии.

Полученные данные по уровням ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, ТИМП-3 отражены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели уровней ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-3 в сравниваемых группах

Table 1. Indices of the levels of MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-3 in the comparison groups

Показатель	Первая основная группа	Вторая основная группа	Группа сравнения
ММП-1, нг/мл	7,98 [7,33; 8,59] <sup>1</sup>	8,35 [6,87; 9,46] <sup>2</sup>	5,53 [4,75; 6,87] <sup>1,2</sup>
ММП-2, нг/мл	552,25 [460,04; 842,85] <sup>1</sup>	508,70 [389,35; 661,73]	441,60 [393,45; 562,50] <sup>1</sup>
ММП-9, пг/мл	21734,00 [15201,00; 35329,00] <sup>1</sup>	19315,00 [11559,00; 35493,50] <sup>2</sup>	32039,00 [22487,00; 38618,00] <sup>1,2</sup>
ТИМП-1, нг/мл	158,85 [110,81; 193,23] <sup>1</sup>	33,16 [2,80; 61,64] <sup>2</sup>	73,46 [43,11; 116,04] <sup>1,2</sup>
ТИМП-3, пг/мл	35313,70 [15012,62; 40877,75] <sup>1,3</sup>	35726,43 [30098,42; 38729,54] <sup>2</sup>	17974,80 [9026,50; 33531,93] <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Различия статистически значимы между первой основной группой и группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

<sup>2</sup> Различия статистически значимы между второй основной группой и группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

<sup>3</sup> Различия статистически значимы между первой основной и второй основной группами ( $p < 0,05$ )

Анализируя полученные данные, следует отметить статистически значимое повышение уровня ММП-1 ( $p < 0,001$ ), ММП-2 ( $p < 0,019$ ), ТИМП-1 ( $p < 0,001$ ), ТИМП-3 ( $p = 0,012$ ) и статистически значимое снижение уровня ММП-9 ( $p = 0,021$ ) у пациентов с ХБП в 5Д стадии при сопоставлении с пациентами группы сравнения (таблица 1).

Статистически значимо повышался уровень ММП-1 ( $p < 0,001$ ) и ТИМП-3 ( $p < 0,001$ ) у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки и был статистически ниже уровень ММП-9 ( $p < 0,014$ ) и ТИМП-1 ( $p = 0,001$ ) при сопоставлении с группой сравнения (таблица 1).

Между группой пациентов с терминальной стадией ХБП и пациентами с первичными грыжами передней брюшной стенки в показателях уровней ММП-1, ММП-2, ММП-9, ТИМП-3 статистически значимых изменений не выявлено. Отмечалось статистически значимое повышение уровня ТИМП-1 у пациентов с ХБП 5Д ( $p < 0,001$ ) в сравнении с его уровнем у пациентов с первичными грыжами (таблица 1).

Проведенный корреляционный анализ взаимосвязей уровней исследованных ММП и концевых телопептидаз в анализи-

руемых группах выявил следующие различия. У пациентов группы контроля прямая корреляционная связь наблюдалась только между уровнями NTX-N и CTX-C ( $r_s = 0,555$ ;  $p = 0,004$ ). Другие показатели исследуемых ММП не дали статистически значимых связей.

У пациентов в терминальной стадии ХБП отмечалась прямая корреляционная

связь между показателями NTX-N и ММП-1 ( $r_s = 0,429$ ;  $p = 0,006$ ), CTX-C и ТИМП-1 ( $r_s = 0,532$ ;  $p < 0,001$ ), ММП-9 и ТИМП-1 ( $r_s = 0,435$ ;  $p = 0,005$ ); обратная корреляционная связь по уровню ММП-1 и ММП-2 ( $r_s = 0,335$ ;  $p = 0,037$ ). Графическое изображение корреляционных взаимосвязей у пациентов с ХБП приведено на рисунке 1.

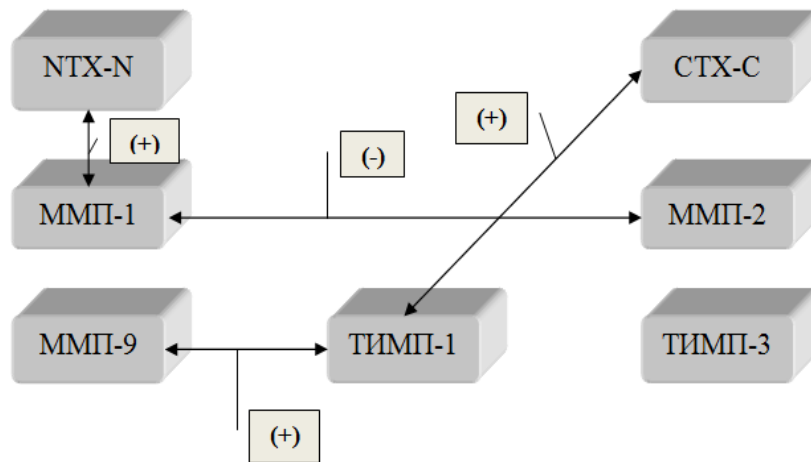


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи биохимических показателей соединительной ткани у пациентов с ХБП 5Д  
Figure 1. Correlation relationships of the biochemical parameters of connective tissue in the patients with 5D CKD

У пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки характер взаимосвязей был следующим. Были выявлены прямые корреляционные связи между NTX-N и ММП-1 ( $r_s = 0,595$ ;  $p = 0,002$ ), NTX-N и CTX-C

( $r_s = 0,424$ ;  $p = 0,039$ ), ММП-1 и ТИМП-3 ( $r_s = 0,551$ ;  $p = 0,005$ ), ММП-9 и ТИМП-1 ( $r_s = 0,559$ ;  $p = 0,005$ ); обратные зависимости по показателям NTX-N и ТИМП-1 ( $r_s = 0,534$ ;  $p = 0,007$ ), что показано на рисунке 2.

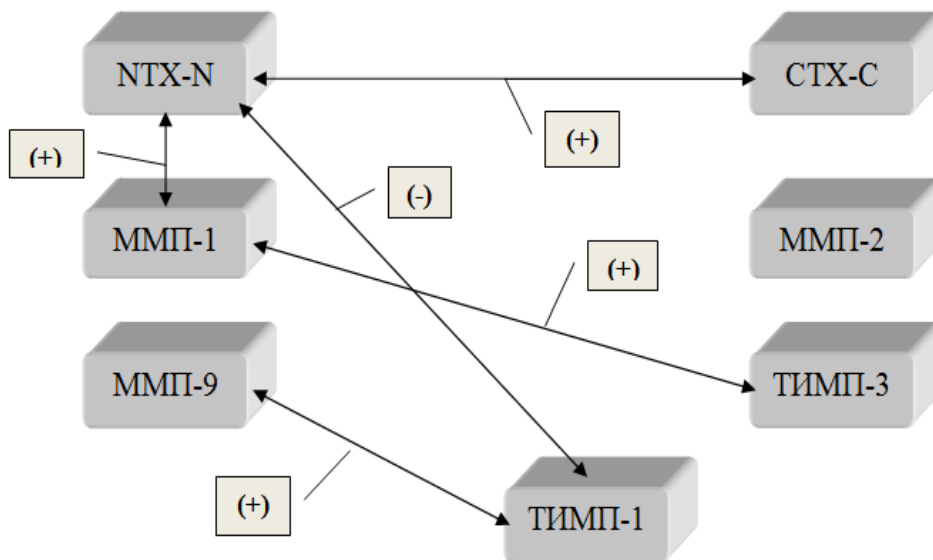


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи биохимических показателей соединительной ткани у пациентов с грыжами передней брюшной стенки  
Figure 2. Correlation relationships of the biochemical parameters of connective tissue in the patients with hernias of the anterior abdominal wall

Полученные корреляционные взаимосвязи неоднозначны вследствие множественных уровней контроля транскрипции данных показателей, их взаимного влияния и требуют дальнейшего изучения.

## Заключение

В нашем исследовании у пациентов в терминальной стадии заболевания ХБП и пациентов с грыжами передней брюшной стенки отсутствовали статистически значимые биохимические показатели продолжающегося разрушения костной ткани по уровням конечных телопептидов NTX-N и СТХ-С.

Мы наблюдали статистически значимое повышение уровня ММП-1, ММП-2, ММП-9

у пациентов с ХБП в стадии 5Д и основных ТИМП-1 и ТИМП-3 в соотношении с группой сравнения. Данные показатели были соизмеримы с изменениями в соединительной ткани и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки. У пациентов с ХБП 5Д и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки наблюдаются идентичные прямые корреляционные связи в показателях метаболизма соединительной ткани по NTX-N, ММП-1 и ММП-9, ТИМП-1. Полученные результаты указывают на сходные нарушения в регуляции синтеза и структурных взаимоотношений соединительной ткани как у пациентов с ХБП 5Д, так и у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки.

## Список литературы

- Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Oct 15;303(8):H919-H930. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00577.2012>
- Шадрина АС, Плаева ЯЗ, Кушлинский ДН, Морозов АА, Филипенко МА, Чанг ВЛ, Кушлинский НЕ. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):266-279. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>
- Маркелова ЕВ, Здор ВВ, Романчук АА, Бирко ОН. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;(2):11-22. DOI: <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11>
- Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*. 2005 Jan;85(1):1-31. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2003>
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):562-573. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>
- Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, Tesař V. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(3):298-330. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499876>
- Рогова АН, Шестернина НВ, Замечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):86-89.
- Лесниченко ИФ, Грицаев СВ, Капустин СИ. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкозогенезе и прогностическое значение. *Вопросы онкологии*. 2011;57(3):286-294.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827-839. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>
- Hoegy SE, Oh HR, Corcoran ML, Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) suppresses TKR-growth factor signaling independent of metalloproteinase inhibition. *J Biol Chem*. 2001 Feb 2;276(5):3203-3214. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M008157200>
- Lovelock JD, Baker AH, Gao F, Dong JF, Bergeron AL, McPheat W, Sivasubramanian N, Mann DL. Heterogeneous effects of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases on cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Feb;288(2):H461-H468. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00402.2004>
- Vanhoutte D, Heymans S. TIMPs and cardiac remodeling: 'Embracing the MMP-independent-side of the family'. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Mar;48(3):445-453. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.09.013>
- Parrish AR. Chapter Two - Matrix Metalloproteinases in Kidney Disease: Role in Pathogenesis and Potential as a Therapeutic Target. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:31-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.03.001>
- Четверіков СХ, Ященко АМ, Єрьомін ЮВ, Водюк ВІ. Морфологічна діагностика дисплазії сполучної тканини у хворих при післяопераційній грижі черевної стінки. *Клін Хіп*. 2012 травень;(5):19-23. [дата доступу: 2021 червень 11]. Режим доступу: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/4115>
- Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7339>
- Федосеев АВ, Чекушин АА. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как один из возможных механизмов образования наружных вентральных грыж. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2010;18(3):125-130.
- Smith CT, Katz MG, Foley D, Welch B, Levenson GE, Funk LM, Greenberg JA. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc*. 2015 Feb;29(2):398-404. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3682-8>
- Varga M, Matia I, Kucera M, Oliverius M, Adamec M. Polypropylene mesh repair of incisional hernia after kidney transplantation: single-center experience and review of the literature. *Ann Transplant*. 2011 Jul-Sep;16(3):121-125. DOI: <https://doi.org/10.12659/aot.882004>
- Петрова АД, Стенина МВ, Манзюк АВ, Любимова НВ, Тюляндин СА. Динамика маркеров костной резорбции на фоне терапии памидронатом больных раком молочной железы с костными метастазами. *Онкология женской репродуктивной системы*. 2013;(1-2):23-27. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-23-27>

## References

- Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Oct 15;303(8):H919-H930. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00577.2012>
- Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinskiy DN, Morozov AA, Filipenko ML, Chang VL, Kushlinskiy NE. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):266-279. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>
- Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016;(2):11-22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14427/jjipai.2016.2.11>
- Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*. 2005 Jan;85(1):1-31. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2003>
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):562-573. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>
- Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, Tesar V. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(3):298-330. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499876>
- Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18(2):86-89. (In Russ.)
- Lesnichenko IF, Gritsaev SV, Kapustin SI. Matrix metalloproteinases: characteristics, role in leukemia and prognostic value. *Problems in Oncology*. 2011;57(3):286-294. (In Russ.)
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827-839. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>
- Hoegy SE, Oh HR, Corcoran ML, Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) suppresses TKR-growth factor signaling independent of metalloproteinase inhibition. *J Biol Chem*. 2001 Feb 2;276(5):3203-3214. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M008157200>
- Lovelock JD, Baker AH, Gao F, Dong JF, Bergeron AL, McPheat W, Sivasubramanian N, Mann DL. Heterogeneous effects of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases on cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Feb;288(2):H461-H468. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00402.2004>
- Vanhoutte D, Heymans S. TIMPs and cardiac remodeling: Embracing the MMP-independent-side of the family'. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Mar;48(3):445-453. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.09.013>
- Parrish AR. Chapter Two - Matrix Metalloproteinases in Kidney Disease: Role in Pathogenesis and Potential as a Therapeutic Target. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:31-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.03.001>
- Chetverikov SH, Iashchenko AM, Ier'omin IuV, Vododiuk Viu. Morphological diagnosis of connective tissue dysplasia in patients, suffering postoperative abdominal herni. *Klin Khir*. 2012 May;(5):19-23. [date of access: 2021 June 11]. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/4115> (In Ukr.)
- Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7339>
- Fedoseev AV, Chekushin AA. Undifferentiated connective tissue dysplasia as one of the mechanisms for the formation of external ventral hernias. *Russian medical and biological bulletin named after Academician I.P. Pavlova*. 2010;18 (3):125-130. (In Russ.)
- Smith CT, Katz MG, Foley D, Welch B, Levenson GE, Funk LM, Greenberg JA. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc*. 2015 Feb;29(2):398-404. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3682-8>
- Varga M, Matia I, Kucera M, Oliverius M, Adamec M. Polypropylene mesh repair of incisional hernia after kidney transplantation: single-center experience and review of the literature. *Ann Transplant*. 2011 Jul-Sep;16(3):121-125. DOI: <https://doi.org/10.12659/aot.882004>
- Petrova AD, Stenina MB, Manzyuk LV, Lyubimova NV, Tyulyandin SA. Time course of changes in bone resorption markers during pamidronate therapy in breast cancer patients with bone metastases. *Tumors of female reproductive system*. 2013;(1-2):23-27. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-23-27>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Берещенко Валентин Владимирович**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 3, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

e-mail: [val\\_71@inbox.ru](mailto:val_71@inbox.ru)

**Лызигов Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

e-mail: [Zed-lu@inbox.ru](mailto:Zed-lu@inbox.ru)

**Valentin V. Bereshchenko**, PhD (Med), Associate Professor, Head of Department of Surgical Diseases No.3, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

e-mail: [val\\_71@inbox.ru](mailto:val_71@inbox.ru)

**Anatoly N. Lyzиков**, DMedSc, Professor, Professor at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

e-mail: [Zed-lu@inbox.ru](mailto:Zed-lu@inbox.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Берещенко Валентин Владимирович**

e-mail: [val\\_71@inbox.ru](mailto:val_71@inbox.ru)

**Valentin V. Bereshchenko**

e-mail: [val\\_71@inbox.ru](mailto:val_71@inbox.ru)

Received / Поступила в редакцию 06.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021





## Морфологическая и рентгенологическая характеристика регенерации костной ткани в эксперименте

© Э. А. Надыров<sup>1</sup>, В. И. Николаев<sup>1</sup>, С.И. Кириленко<sup>2</sup>, В. В. Рожин<sup>2</sup>,  
Н. Г. Мальцева<sup>1</sup>, Н. Н. Веялкина<sup>3</sup>, М. С. Войсаров<sup>1</sup>, И. А. Войсарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

<sup>3</sup>Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить динамику репаративной регенерации костной ткани у экспериментальных животных при использовании нативной трансплантационной аутомеси (НТА).

**Материалы и методы.** Использованы самцы крыс линии Wistar массой 180–200 г, возрастом 6–7 мес. Дефект костной ткани моделировался с помощью фрезы диаметром 2 мм (опытная группа). Животным контрольной группы формировали аналогичный дефект средней трети правой большеберцовой кости без заполнения дефекта костной тканью. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сут эксперимента (по 6 животных на каждый срок наблюдения). В гистологических срезах определялись показатели заполняемости дефекта, некроз, площадь костных трабекул, площадь грануляционной ткани. Все показатели были представлены в процентах от тестовой площади. Остеобласты, остециты и остеокласты рассчитывали в абсолютных значениях на тестируемой площади.

**Результаты.** Показана более высокая скорость формирования костной ткани в дефектах кости у экспериментальных животных после ауто трансплантации костной смеси. Восстановление кости в опытной группе имело более высокую скорость, что проявлялось более быстрой заполняемостью дефекта костной ткани, низким процентом площади некроза, более высокой площадью костных трабекул, ее быстрой трансформацией в пластинчатую костную ткань.

**Заключение.** Остеогенез был практически завершен на 30-е сут эксперимента. В то же время в контрольной группе он был завершен к 60-м сут. Полученные результаты являются теоретической предпосылкой для дальнейших исследований в области костной аутопластики. Совершенствование разработки хирургических и малоинвазивных технологий применения костной смеси позволит повысить эффективность современной реконструктивной хирургии костей и суставов.

**Ключевые слова:** трансплантация, костная ткань, регенерация, лабораторные животные, эксперимент.

**Вклад авторов.** Надыров Э.А., Николаев В.И., Кириленко С.И.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного содержания; Рожин В.В., Мальцева Н.Г., Веялкина Н.Н., Войсаров И.С., Войсарова И.А.: проведение эксперимента и обработка экспериментальных данных, обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Работа выполнена при поддержке инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета, № госрегистрации 20192873 от 30.10.2019 г.

**Для цитирования:** Надыров ЭА, Николаев ВИ, Кириленко СИ, Рожин ВВ, Мальцева НГ, Веялкина НН, Войсаров ИС, Войсарова ИА. Морфологическая и рентгенологическая характеристика регенерации костной ткани в эксперименте. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):94–104. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-12>

## Morphological and radiological characteristics of experimental bone tissue regeneration

© Eldar A. Nadyrov<sup>1</sup>, Vladimir I. Nikolaev<sup>1</sup>, Sergey I. Kirilenko<sup>2</sup>,  
Vladimir V. Rozhin<sup>2</sup>, Natalia G. Maltseva<sup>1</sup>, Natalia N. Veyalkina<sup>3</sup>,  
Maxim S. Voisarov<sup>1</sup>, Irina A. Voisarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

<sup>3</sup>Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To study the dynamics of reparative bone tissue regeneration in experimental animals using a native transplantation autosome (NTA).

**Materials and methods.** Male Wistar rats weighing 180–200 g and aged 6–7 months were used. Bone tissue defects were modelled using a cutter with a diameter of 2 mm (experimental group). A similar defect of the middle third of the right tibia was formed in the control group animals without filling the defects with bone tissue. The animals were removed from the experiment on days 3, 7, 14, 30 and 60 of the experiment (per 6 animals for each observation period). The indicators of defect occupancy, necrosis, the area of bone trabeculae, the area of granulation tissue were determined in the histological sections. All the indicators were presented as percentage of the tested area. Osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts were calculated in absolute values on the tested area.

**Results.** The study has showed a higher rate of bone tissue formation in the bone defects in the experimental animals after autotransplantation of the bone mixture. Bone recovery in the experimental group had a higher rate, which was manifested by faster filling of the bone tissue defect, a low percentage of the necrosis area, a higher area of bone trabeculae, its rapid transformation into lamellar bone tissue.

**Conclusion.** Osteogenesis had practically completed by day 30 of the experiment. At the same time, in the control group it had completed by day 60. The results obtained are a theoretical precondition for further research in the field of bone autoplasty. Advanced development of surgical and minimally invasive technologies of bone mixture application will increase the efficiency of modern reconstructive surgery of bones and joints.

**Keywords:** *transplantation, bone tissue, regeneration, laboratory animals, experiment.*

**Author contributions.** Nadyrov E.A., Nikolaev V.I., Kirilenko S.I.: concept and design of the study, collection of material and creation of a sample database, statistical data processing, editing, discussion of data, approval of the manuscript for publication, verification of critical content. Rozhin V.V. Maltseva N.G., Veyalkina N.N., Voisarov I.S., Vostrova I.A.: conducting an experiment and processing experimental data, a review of publications on the topic of the article.

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

**Funding.** The work was supported by the Innovation Fund of the Gomel Regional Executive Committee, State Registration No.20192873 dated 30.10.2019.

**For citation:** Nadyrov EA, Nikolaev VI, Kirilenko SI, Rozhin BB, Maltseva NG, Veyalkina NN, Voisarov IS, Voisarova IA. Morphological and radiological characteristics of experimental bone tissue regeneration. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):94–104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-12>

## Введение

Костный аутотрансплантат является одним из лучших трансплантатов для пластики дефекта костной ткани, формирования спондилодеза, поскольку обладает необходимыми свойствами остеогенности, остеоиндукции и остеокондукции [1, 2]. Существующие способы костной аутопластики условно можно разделить на пластику местным аутотрансплантатом и гетеротопическим аутотрансплантатом. Местный аутотрансплантат — это костная ткань, полученная при резекции кости различного вида кусочками и представляющая собой мелкие фрагменты около 2–3 и до 5 мм в диаметре (зависит от рабочей части инструмента). Гетеротопический аутотрансплантат может быть представлен различными формами (трикортикальный трансплантат, губчатая костная ткань) с размерами от 2 мм в диаметре [3, 4]. Существующие аналогичные модели костной пластики нашли применение в челюстно-лицевой хирургии при протезировании. Описаны схожие способы костной пластики при оперативном вмешательстве на позвоноч-

ке, в травматологии, ортопедии с разными результатами, что подтверждает необходимость дальнейшего исследования этого способа костной пластики [5, 6, 7].

Изучить процессы регенерации костной ткани на органном, тканевом и клеточном уровнях человека не представляется возможным (за редким исключением повторных оперативных вмешательств с удалением частей трансплантата). Поэтому неотъемлемой частью изучения процессов регенерации костной ткани является эксперимент на лабораторных животных. Существует множество способов создания дефектов кости в эксперименте, а также пластических материалов для выполнения костной пластики. Операции проводятся на лучевой, бедренной, большеберцовой костях, позвоночнике, костях черепа [8, 9, 10].

В статье приведена гистологическая и рентгенологическая характеристика регенерации костной ткани при использовании НТА у лабораторных животных (крысы). Для изучения процессов, протекающих при костной пластике НТА, разработана модель ее по-

лучения в эксперименте и изучены регенераторные особенности костной пластики НТА у лабораторных животных на разных сроках вывода из эксперимента.

### Цель исследования

Изучить динамику репаративной регенерации костной ткани у экспериментальных животных при использовании НТА.

### Материалы и методы

Материалом для гистологического исследования стали 98 крыс-самцов линии Wistar. В эксперименте использовались самцы крыс линии Wistar массой 180–200 г возрастом — 7 мес. Все манипуляции с животными проводились под воздействием воздушно-изофлюранового наркоза. Дефект костной ткани моделировался следующим образом: с помощью фрезы диаметром 2 мм рассверливался кортикальный слой. Первый дефект выполнялся по центру средней трети левой большеберцовой кости, полученная костная масса утилизировалась. Вторым дефект выполнялся по центру проксимальной трети большеберцовой кости (в метаэпифизе). Полученную костную массу с фрагментами кровяного сгустка, осколками кости (НТА) трансплантировали с помощью шпателя в дефект кости в средней трети диафиза большеберцовой кости (опытная группа). Ранее нами была описана возможность получения НТА у пациентов [11]. Животным контрольной группы формировали аналогичный дефект средней трети правой большеберцовой кости без заполнения дефекта костной тканью (заживление дефекта естественным образом). Животные выводились из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сут.

Материал фиксировался в 10 % нейтральном забуференном формалине в течение 72 ч. Далее его подвергали декальцинации в течение 14 сут раствором ЭДТА. Гистологическая проводка костной ткани проводилась с использованием гистопроцессора Thermoscientific Mircom STP 120, далее материал заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4 мкм с использованием микротомы Thermoscientific Microm HM 450 и окрашивали гематоксилином и эозином. Для морфометрического исследования использовался аппаратно-программный комплекс Nikon с программным обеспечением. Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1 с

разрешением 1689 на 1415 пикселей в 6 полях зрения. Подсчет параметров проводили с использованием пакета прикладных программ анализа изображения ImageG. При проведении морфометрического исследования были использованы следующие показатели регенерации костной ткани: заполняемость дефекта, некроз, площадь костных трабекул, площадь грануляционной ткани. Все показатели были представлены в процентах от тестовой площади, которая составила 6839466 мкм<sup>2</sup>. Остеобласты, остециты и остеокласты рассчитывали в абсолютных значениях на тестируемой площади. Другие морфометрические показатели, такие как площадь кровеносных сосудов, на тестовой площади не учитывались.

Рентгеновские исследования на лабораторных животных выполнялись в ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси» при помощи установки для облучения биологического назначения X-RAD 320 с системой визуализации OptiMAX (Precision X-Ray Inc., США) (кВт = 40, мА = 3) и программного пакета Pilot. Плотность костной ткани оценивалась в единицах Хамсфилда. Оценка плотности костной ткани проводилась с использованием программы Radiant 5.0.1.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы «Statistica», 13 (trial-версия). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Оценка нормальности распределения количественных признаков показала, что распределение показателей отличалось от нормального. Поэтому сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для сравнительной характеристики признаков использован U-критерий Манна — Уитни. За уровень статистической значимости принимался  $p < 0,05$ . При представлении числовых значений была использована медиана (Me), 25- и 75-й перцентиль: Me (25 %, 75 %). За уровень статистической значимости принимался  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

#### Гистологическое исследование

НТА крысы представляла собой пластическую гомогенную массу красного цвета. Трансплантационная костная аутосмесь гистологически представляла собой элементы красного костного мозга с клетками гемопоэза, очаговые скопления фибрина и облом-



ки костных балок с небольшим количеством остеобластов на своей поверхности.

На 1-е сут эксперимента в контрольной группе в месте дефекта костной ткани определялись кровоизлияния, между эритроцитами находилось небольшое количество нейтрофильных лейкоцитов. Вокруг располагались нити фибрина, по периферии дефекта выявлялись тонкостенные кровеносные сосуды капиллярного типа. В опытной группе дефект костной ткани был заполнен обломками костных балок. Костные балки включали пластинчатую костную ткань с фрагментами остеонов. По периферии костных балок определялись клетки типа остеобластов, которые располагались изолированно или в виде цепочек на поверхности костных балок. Между обломками костных балок лежали клетки красного костного мозга, которые включали элементы лимфоидного и миелоидного кроветворения.

На 2-е сут в контрольной группе место дефекта костной ткани было заполнено ни-

тями фибрина, имелись отдельные очаги кровоизлияний, состоявшие из гемолизированных эритроцитов. Периферия места дефекта контактировала с красным костным мозгом, здесь определялись мелкие фрагменты костных балок и грануляционная ткань. В опытной группе дефект костной ткани был заполнен обломками костных балок, между костными балками располагались миелоидные и лимфоидные элементы кроветворения. Следует отметить, что поверхность костных балок содержала неизмененные остеобласты, а по периферии по направлению к центру мы наблюдали вращение кровеносных сосудов со стороны красного костного мозга. В центре дефекта формировалась грануляционная ткань, которая была представлена тонкостенными сосудами капиллярного типа. В просвете и между кровеносными сосудами определялось небольшое количество нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов (рисунок 1).

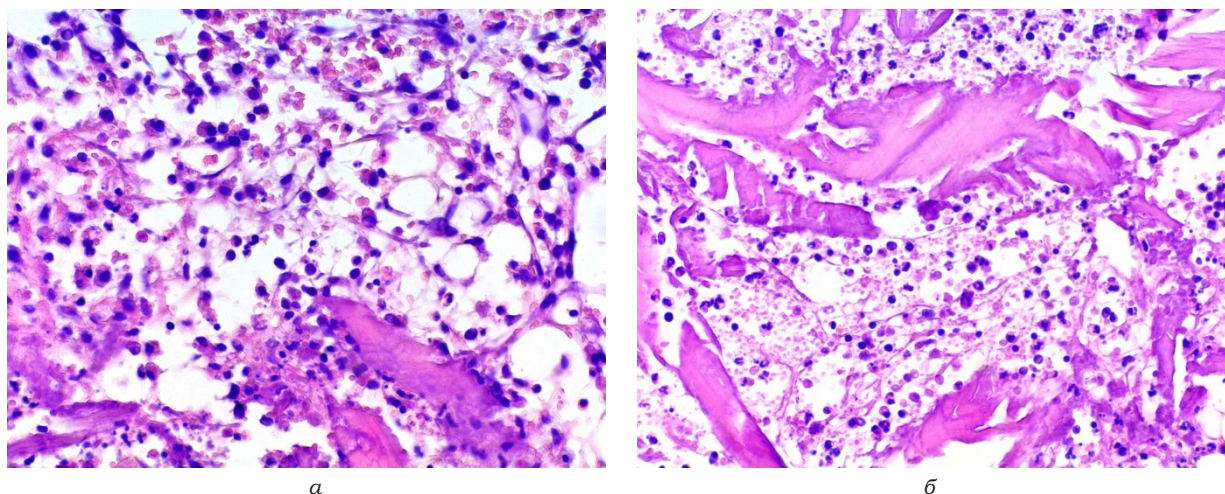


Рисунок 1. Область дефекта костной ткани на 2-е сут эксперимента: а — контрольная группа.; б — опытная группа. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 100$

Figure 1. Bone defect area on day 2 of the experiment: а — control group; б — experimental group. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification:  $\times 100$

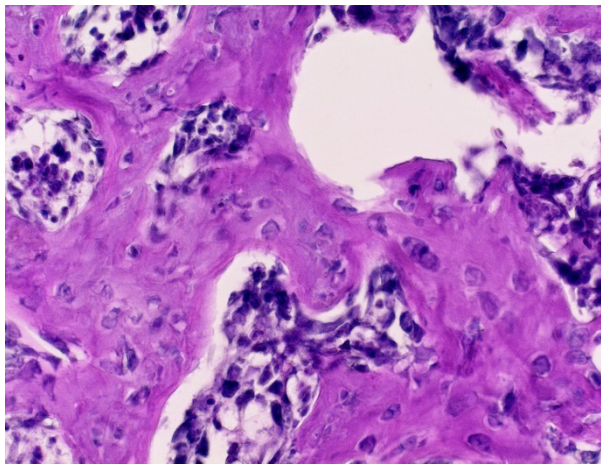
На 3-и сут в контрольной группе дефект костной ткани был заполнен примерно на 80%, определялись кровоизлияния и крупные очаги фибриноидного некроза, отдельные разрушенные костные балки. Определялось вращение грануляционной ткани со стороны красного костного мозга. Между кровеносными сосудами определялись клетки типа фибробластов и фиброцитов, просвет сосудов содержал небольшое количество нейтро-

фильных лейкоцитов и лимфоцитов. В опытной группе на 3-и сут область дефекта была заполнена более чем на 90 %, у двух животных — практически на 100 %. Определялись очаги фибриноидного некроза, кровоизлияния, костные осколки с наличием на поверхности клеток типа остеобластов и отдельных остеокластов. Определялись крупные очаги грануляционной ткани, содержащие отдельные очаги костномозгового кроветворения.

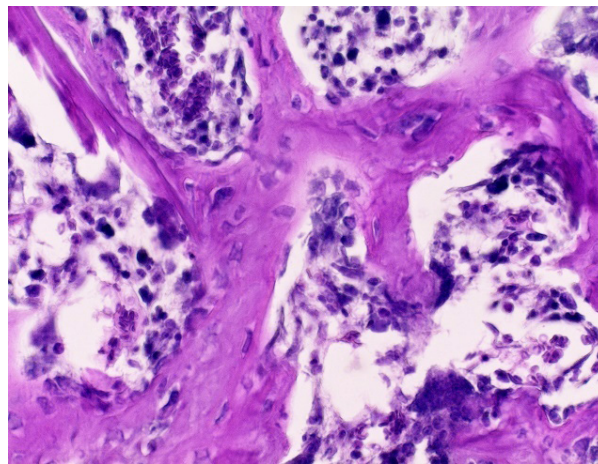


На 7-е сут у животных в контрольной группе сохранялись очаги фибриноидного некроза, продолжалось формирование грануляционной ткани с наличием отдельных очагов грубоволокнистой костной ткани.

Грубоволокнистая костная ткань была представлена костными балками с расположенными по их поверхностям остеобластами, ячейки между костными балками были заполнены грануляционной тканью.



а



б

Рисунок 2. Область дефекта костной ткани на 7-е сут эксперимента:  
а — контрольная группа; б — опытная группа. Окраска: гематоксилином и эозином.  
Увеличение:  $\times 400$

Figure 2. Bone defect area on day 7 of the experiment:  
a — control group; b — experimental group. Staining: hematoxylin and eosin.  
Magnification:  $\times 400$

На 14-е сут в контрольной группе дефект был заполнен почти полностью. Встречались отдельные очаги некрозов. Отмечено формирование многочисленных незрелых костных балок, не имеющих упорядоченного расположения. Поверхность костных балок включала расположенные рядами остеобласты, выявлялись отдельные остеокласты. Внутри костных балок определялось врастание кровеносных сосудов. Между костными балками находилась грануляционная ткань с отдельными очагами формирования грубоволокнистой соединительной ткани. В опытной группе животных зоны некроза отсутствовали. Формировались зрелые костные балки с хорошо выраженными оссеиновыми волокнами. Грануляционная ткань, которая находилась между костными балками, имела очаги костномозгового кроветворения, которые располагались в созревающей грануляционной ткани. В толще костных балок определялось большое количество остеоцитов.

На 30-е сут у всех животных контрольной группы область дефекта была полностью заполнена. Некрозы отсутствовали. Между костными балками располагалась в примерно равных взаимоотношениях грануляционная и кроветворная ткань. Преобладала грубоволокнистая костная ткань. В опытной

группе в костных балках формировались упорядоченно расположенные оссеиновые волокна. В костномозговых ячейках в небольшом объеме выявлялся красный костный мозг и небольшие очаги зрелой грануляционной ткани. Определялась картина полноценно сформированной костной ткани с упорядоченным расположением костных пластинок, которые без резких различий переходили в неизмененную кость.

На 60-е сут эксперимента у животных обеих групп дефект костной ткани был полностью заполнен, однако у животных контрольной группы определялась грубоволокнистая костная ткань и отдельные очаги формирования пластинчатой костной ткани (рисунок 3).

В то же время в опытной группе большая часть дефекта была заполнена пластинчатой костной тканью с хорошо выраженными остеонами и только по периферии дефекта прослеживалась небольшое количество грубоволокнистой костной ткани (рисунок 3).

#### Морфометрическое исследование

Заполняемость дефекта кости в опытной и контрольной группах на 3-и сут эксперимента не отличалась друг от друга ( $p = 0,133$ ), однако к 7-м сут наблюдения в опытной группе грануляционная и костная ткань заполняла весь дефект (100 %).

При этом в контрольной группе заполняемость дефекта была на 10 % ниже, при этом различия были статистически значимыми ( $p = 0,004$ ). На 14-е сут наблюдения в контроле заполняемость дефекта составила 91,5 [88,0; 97,0] %, в то же время в опыт-

ной группе дефект был заполнен полностью ( $p < 0,001$ ). На 30-е и 60-е сут различия между группами отсутствовали, так как дефект кости был полностью заполнен как зрелой, так и созревающей костной тканью.

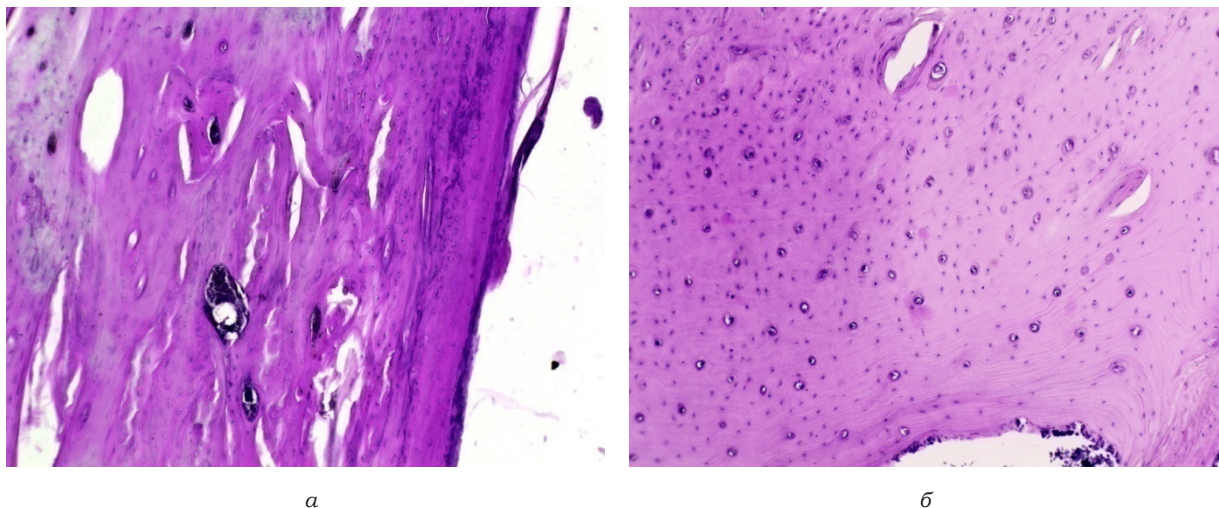


Рисунок 3. Область дефекта костной ткани на 60-е сут эксперимента: а — контрольная группа.; б — опытная группа. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение:  $\times 100$   
Figure 3. Bone defect area on day 60 of the experiment: a — control group; b — experimental group. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification:  $\times 100$

Площадь некрозов на 3-и сут эксперимента в опытной группе составила 4,0 [2,0; 6,0] % и была почти в 4 раза ниже в сравнении с контролем — 15,0 [11,0; 19,0] % ( $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция сохранялась и на 7-е сут эксперимента. На этом сроке наблюдения площадь некроза в опытной группе составила 19,0 [14,0 ;24,0] % и была почти в 5 раз ниже аналогичного показателя в контрольной группе — 2,5 [1,0; 6,0] %, ( $p < 0,001$ ). К 14-м сут эксперимента зоны некроза в опытной группе отсутствовали, в то время как в контрольной группе их площадь составила 17,0 [13,25; 22,0] %. На 30-е и 60-е сут наблюдения с учетом созревающей и созревшей костной ткани дефекты отсутствовали.

На 3-и сут эксперимента показатель процента площади костных трабекул не определялся, так как на этом сроке наблюдения новообразование костной ткани отсутствовало. На 7-е сут наблюдения в опытной группе определялся активный процесс формирования костных трабекул, их процент от площади дефекта составил 37,0 [31,0; 42,5] % и был более чем в 5 раз выше в сравнении с показателем контрольной группы — 7,05 [31,0;

42,5] %,  $p < 0,001$ . На 14-е сут наблюдения площадь костных трабекул в контрольной группе значительно увеличилась и составила 31,0 [27,5; 35,0] %, однако была статистически значимо ниже показателя в опытной группе — 45,8 [42,0; 59,5],  $p < 0,001$ . На 30-е сут различий в опыте и контроле не определялось. На 60-е сут костные трабекулы как в опытной, так и контрольной группе отсутствовали, дефект кости был заполнен зрелой или созревающей костной тканью в зависимости от группы наблюдения.

Уже начиная со 2-х сут наблюдения, в дефекте ткани опытной и контрольной групп появлялась грануляционная ткань, однако ее количество было незначительным, поэтому определение ее площади мы начинали с 3-х сут эксперимента. В опытной группе на указанный срок наблюдения площадь грануляционной ткани составила 10,0 [7,0; 13,0] % и была на 40 % больше в сравнении с контролем — 6,0 [4,0; 9,0] %, ( $p = 0,019$ ). На 7-е сут эксперимента наблюдались процессы ее созревания в плотную неоформленную соединительную ткань (грубоволокнистую), при этом в опытной группе ее площадь составила 80,0 [71,5; 89,0] % и была статистически значимо больше в сравнении с кон-



тролем — 50,0 [44,5; 58,0] % ( $p < 0,001$ ). На 14-е сут наблюдения указанные показатели не отличались друг от друга, в то время как к 30-м сут наблюдения площадь грубоволокнистой соединительной ткани в контрольной группе составила 29,5 [20,0; 34,5] % и была более чем в 3 раза больше в сравнении с опытной группой — 6,0 [1,0; 10,5] % ( $p < 0,001$ ). Указанная тенденция объясняется преобладанием грубоволокнистой костной ткани у животных опытной группы. На 60-е сутнаблюдения статистически значимых различий между опытом и контролем установить не удалось.

На следующем этапе была проведена

оценка процессов образования и разрушения костной ткани с использованием показателей клеточного состава на тестовой площади. При этом соотношение количества остеобластов и остеоцитов в тестируемой площади отражало процессы формирования и созревания костной ткани, а количество остеокластов отражало процессы разрушения кости. Следует отметить, что подсчет клеточных элементов на 3-и сут наблюдения не проводился по той причине, что на данном сроке наблюдения еще не отмечались процессы регенерации костной ткани. Показатели клеточного состава костной ткани представлены в таблице 1.

Таблица 1. Абсолютные показатели клеточного состава костной ткани у животных в опыте и контроле

Table 1. Absolute indices of cellular composition of bone tissue in the animals of the experimental and control groups

Показатель	Сроки наблюдения (сутки)				
	группа	7-е	14-е	30-е	60-е
Остеобласты	контроль	703,5 [552,5; 772,5]	176,5 [133,5; 232,5]	232,5 [173,5; 292,5]	12,5 [9,5; 18,5]
	опыт	133,0* [94,5; 159,0]	157,0 [122,5; 174,5]	4,5* [2,5; 7,5]	12,8 [6,0; 17,0]
Остеоциты	контроль	49,0 [41,5; 70,0]	1195,5 [992,5; 1470,0]	2259,5 [2113,0; 2390]	3011,5 [2856,5; 3096,0]
	опыт	901,0* [860,0; 1045,0]	1545,5 [1265,5; 1786,5]	3567,5* [3215,0; 3819,5]	3971,0* [3660,0; 4026,0]
Остеокласты	контроль	88,5 [77,0; 102,5]	46,5 [31,0; 57,5]	47,5 [43,0; 56,0]	8,5 [7,0; 11,5]
	опыт	41,5* [30,0; 49,5]	27,0* [24,5; 52,0]	21,5* [18,5; 26,0]	6,0 [2,5; 8,0]

\*Различия статистически значимы при сравнении между группами наблюдения

Уже на 7-е сут эксперимента наблюдались процессы формирования костных трабекул как в контрольной, так и опытной группе. Однако количество остеобластов в контрольной группе почти в 7 раз было меньше в сравнении с опытной группой ( $p < 0,001$ ), что отражало более высокую скорость формирования костных трабекул при использовании НТА. На 14-е сут наблюдения статистически значимых различий в данном показателе установить не удалось. В то же время на 30-е сут наблюдения количество остеобластов в контроле значительно превышало их количество в опытной группе ( $p < 0,001$ ). Данные изменения, по-видимому, отражают процессы формирования кости в контрольной группе и процессы завершения формирования костной ткани в опытной группе. На 60-е сут эксперимента различия в количестве остеобластов в опытной и

контрольной группах отсутствовали.

На 7-е сут наблюдения количество остеоцитов в опытной группе в 20 раз превышало тот же показатель в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). На 14-е сут наблюдения в опытной группе определялись более высокие значения данного показателя, однако статистически значимые различия отсутствовали ( $p = 0,068$ ). К 30-м сут наблюдения количество остеоцитов в опытной и контрольной группе увеличивалось по отношению к предыдущему сроку наблюдения (в контрольной группе были более высокие значения,  $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция отмечалась и на 60-е сут наблюдения ( $p < 0,001$ ).

Количество остеокластов на 3-и сут наблюдения в контрольной группе было статистически значимо больше по сравнению с опытной группой ( $p < 0,001$ ), аналогичная тенденция отмечалась и на 14-е сут наблюдения

( $p = 0,037$ ), 30-е сут наблюдения ( $p < 0,001$ ) и на 60-е сут наблюдения ( $p = 0,043$ ).

#### Рентгенологические показатели регенерации костной ткани в эксперименте

На 3-и сут эксперимента в опытной группе на рентгенограмме большеберцовой кости в средней трети диафиза определялся участок пониженной костной плотности округлой формы с четкими краями. В контрольной группе дефект костной ткани в средней трети диафиза был также четко выражен (рисунок 4).

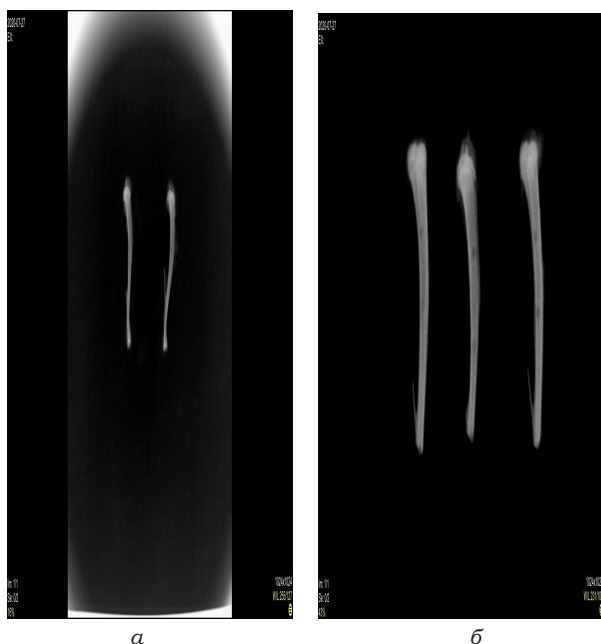


Рисунок 4. Рентгенограмма большеберцовой кости крысы в боковой проекции на 3-и сут после операции (малоберцовая кость удалена): а — контрольная голень с выполненным в большеберцовой кости круглым дефектом; б — опытная голень с выполненным дефектом круглой формы в верхней и средней трети большеберцовой кости  
Figure 4. Radiograph of the rat's tibia in the lateral projection on day 3 after the surgery (the fibula was removed): a — control tibia with a round defect in the tibia; b — experimental tibia with a round defect in the upper and middle thirds of the tibia

Медиана плотности костной ткани в опытной группе составила 348,0 [334,0; 366,0] единиц Хаусфилда, что было статистически значимо выше аналогичного показателя в контрольной группе — 292,0 [334,0; 366,0],  $p = 0,005$  (рисунок 5).

На 7-е сут эксперимента рентгенологическая картина у опытной и контрольной групп практически не отличалась друг от друга что, по-видимому, было связано с тем, что дефект костной ткани в средней трети был в обоих случаях заполнен созревающей грануляционной тканью. Однако измерение плотности костной ткани показало, что

в опытной группе плотность кости составила 436,0 [367,0; 444,0] единиц Хаусфилда и была статистически значимо выше в сравнении с контролем — 337,0 [318,0; 359,0],  $p = 0,034$  (рисунок 6).

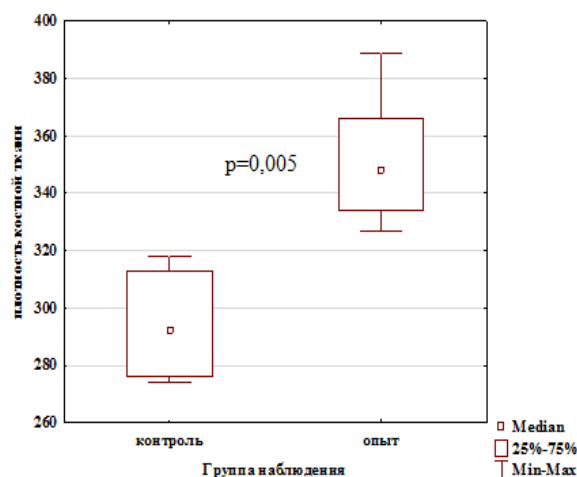


Рисунок 5. Показатели плотности костной ткани в опытной и контрольной группах на 3-и сут  
Figure 5. Bone density indices in the experimental and control groups on day 3

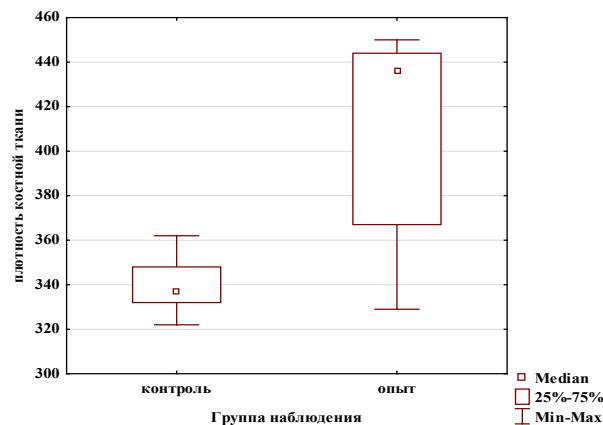


Рисунок 6. Показатели плотности костной ткани в опытной и контрольной группах на 7-е сут  
Figure 6. Bone density indices in the experimental and control groups on day 7

На 14-е сут эксперимента рентгенологически дефект костной ткани в средней трети диафиза большеберцовой кости в обеих группах выглядел примерно одинаково: края дефекта сглажены, размер дефекта визуально уменьшался. Определение плотности костной ткани в опытной группе показало, что несмотря на более высокие показатели плотности костной ткани — 400,0 [381,0; 427,0] единиц Хаусфилда в сравнении с кон-



троем — 330,0 [318,0; 359,0] различия были статистически незначимы ( $p = 0,055$ ).

На 30-е сут эксперимента в опытной группе дефект костной ткани в центре диафиза не визуализировался, в то же время у животных контрольной группы из 8 животных дефект не визуализировался в 5 случаях, в 3 случаях дефект имел округлую форму с неровными краями (рисунок 7).

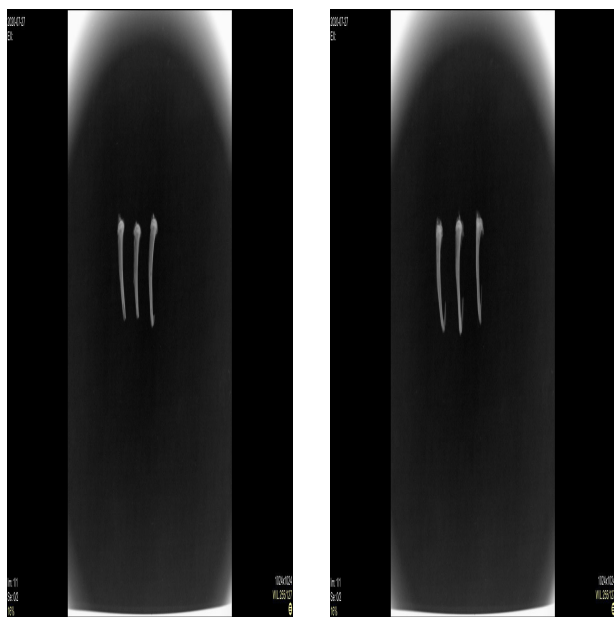


Рисунок 7. Рентгенограмма большеберцовой кости крысы в боковой проекции на 30-е сут после операции (малоберцовая кость удалена): а — рентгенограмма контрольной конечности; б — рентгенограмма опытной конечности  
Figure 7. Radiograph of the rat's tibia in the lateral projection on day 30 after the surgery (the fibula was removed): a — radiograph of the control limb; b — radiograph of the experimental limb

Плотность костной ткани была выше в опытной группе в месте дефекта и составила 345, [324,0; 359,0] единиц Хаусфилда, однако, несмотря на более низкие показатели плотности костной ткани у животных контрольной группы — 330,0 [319,0; 369,0], различия были статистически незначимы ( $p = 0,227$ ).

На 60-е сут эксперимента дефект визуально отсутствовал в опытной группе в 11 случаях из 12. В 1 случае дефект визуализировался с трудом. В контрольной группе из 12 животных дефект визуализировался у 3 животных. Границы дефекта определялись с трудом. Однако оценка плотности костной ткани показала, что в опытной группе плотность костной ткани составила 392,0 [371,0; 417,0] единиц Хаусфилда и была статистически значимо выше в сравнении с контрольной

ной группой — 346,0 [335,0; 369,0],  $p = 0,009$  (рисунок 8).

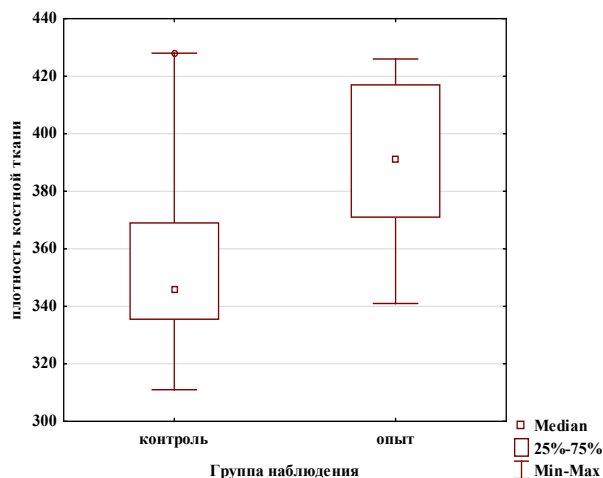


Рисунок 8. Показатели плотности костной ткани в опытной и контрольной группах на 60-е сут  
Figure 8. Bone density indices in the experimental and control groups on day 60

## Заключение

Проведенное исследование показало, что регенерация костной ткани как в случае замещения дефекта НТА, так и в случае заживления дефекта естественным путем происходила путем трансформации грануляционной ткани в плотную неоформленную волокнистую соединительную ткань с последующей ее перестройкой в грубоволокнистую, а затем в пластинчатую костную ткань. Однако регенерация костной ткани имела существенные различия в изучаемых группах. Восстановление кости в опытной группе имело более высокую скорость, что проявлялось более быстрой заполняемостью дефекта костной ткани, низким процентом площади некроза, более высокой площадью костных трабекул. При этом площадь грануляционной/грубоволокнистой соединительной ткани в опытной группе на 7-е и 30-е сут наблюдения была статистически значимо меньше контрольных значений, что отражало более высокую скорость трансформации грубоволокнистой соединительной ткани в костную ткань у животных при использовании НТА.

Изучение клеточного состава регенерирующей костной ткани также показало более высокую скорость регенерации костной ткани у животных опытной группы (НТА). Количество остеобластов на 7-е и 30-е сут наблюдения было статистически значимо больше аналогичных показателей в опытной группе. Количество остеоцитов имело обрат-

ную тенденцию фактически на всех сроках наблюдения, т. е. у животных опытной группы были определены более высокие показатели на 7-е, 30-е, 60-е сут наблюдения. Принимая во внимание, что в процессе роста и дифференцировки костной ткани происходит уменьшение содержания остеобластов и увеличение количества остеоцитов, можно считать, что такие высокие показатели остеоцитов в динамике эксперимента отражают более высокую скорость формирования грубоволокнистой костной ткани и ее трансформации в пластинчатую костную ткань в опытной группе. Количество остеокластов в процессе роста и дифференцировки костной ткани прогрессивно уменьшается. При этом в опытной группе данный показатель был ниже на 7-е, 30-е, 60-е сут наблюдения, что также отражает более высокую скорость роста созревания костной ткани в опытной группе.

Таким образом, в опытной группе остеогенез был практически завершен на 30-е сут эксперимента. В то же время в контрольной

группе он был завершен к 60-м сут. Следует отметить, что остеогенез, который протекал естественным путем в контрольной группе, протекал с меньшей скоростью и даже к 60 сут эксперимента сформированная костная ткань была чуть менее зрелая. В этом случае с высокой долей вероятности можно предположить формирование костной ткани за счет сохранившегося красного костного мозга и его костных балок.

Описанная технология получения и результаты применения НТА в эксперименте являются теоретической предпосылкой для дальнейших исследований в области костной аутопластики. Совершенствование методик заготовки и модификации НТА, разработка хирургических и малоинвазивных технологий применения смеси позволят сформировать концепцию нового способа костной аутопластики. Последнее значительно повысит эффективность современной реконструктивной хирургии костей и суставов, где костная пластика не потеряла своей целесообразности.

## Список литературы

1. Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin J. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine*. 1994;19:2048-2053. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007632-199409150-00005>
2. Fröhlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3:254-264.
3. Ардашев ИП, Григорук АА, Плотников ГА. Возможные осложнения после взятия аутографта из крыла подвздошной кости. В: *Современные технологии в травматологии и ортопедии*. Москва, 1999. с. 191-192.
4. Кирилова ИА. Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления костной структуры. *Хирургия позвоночника*. 2011;(1):68-74. DOI: [https://www.spinesurgery.ru/jour/article/view/1355?locale=ru\\_RU](https://www.spinesurgery.ru/jour/article/view/1355?locale=ru_RU)
5. Ashman A. Autogenous bone and cell filter trap. Patent. US6299763B1.1999. [Electronic resource]. [date of access 2021 Apr 27]. Available from: <https://patents.google.com/patent/US6299763>
6. Shikinami Y, Okuno M. Mechanical evaluation of novel spinal interbody fusion cages made of bioactive, resorbable composites. *Biomaterials*. 2003 Aug;24(18):3161-3170. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00155-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00155-8)
7. Мазуренко АН, Космачева СМ. Биологические основы спондилодеза поясничного отдела позвоночника и материалы для его осуществления. *Медицинские новости*. 2012;(7):20-26.
8. Мигулева ИЮ, Савотченко АМ, Петухова МН, Папанинов АС, Кляквин ИЮ, Кислицына ОС, Сластинин ВВ. Две новые модели экспериментального дефекта кости на голени крысы для исследования регенерации костной ткани после пластики различными материалами. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2015;53(2):34-45.
9. Надыров ЭА, Николаев ВИ, Кириленко СИ, Рожин ВВ, Мальцева НГ, Кравцова ИЛ. Регенерация кости с использованием нативной трансплантационной костной аутомеси. В: сборнике трудов конференции Современная морфология: проблемы и перспективы развития; 2019, 3-4 окт; Минск, 2019;2:9-11. [дата обращения 2021 Апрель 12]. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/26049?show=full>
10. Надыров ЭА, Николаев ВИ, Кириленко СИ, Рожин ВВ, Мальцева НГ, Ачинович СЛ, Добыш АА. Морфологическая характеристика регенерации костной ткани при использовании трансплантационной костной аутомеси. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(4):57-62. [дата обращения 2021 Апрель 12]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/156>
11. Кириленко СИ, Рожин ВВ, Надыров ЭА, Николаев ВИ, Мазуренко АН, Добыш АА. Устройство для фильтрации костной стружки. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2020;2:75-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872020275-79>

## References

1. Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin J. A prospective analysis of autograft versus allograft in posterolateral lumbar fusion in the same patient. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. *Spine*. 1994;19:2048-2053. DOI: <https://doi.org/10.1097/00007632-199409150-00005>
2. Fröhlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3:254-264.

3. Ardashev IP, Grigoruk AA, Plotnikov GA. Possible complications after taking an autograft from the iliac wing. V: *Modern technologies in traumatology and orthopedics*. Moscow, 1999. p. 191-192. (In Russ.).

4. Kirilova IA. Bone tissue as the basis of osteoplastic materials for the restoration of bone structure. *Spinal surgery*. 2011;(1):68-74. (In Russ.).

DOI: [https://www.spinesurgery.ru/jour/article/view/1355?locale=ru\\_RU](https://www.spinesurgery.ru/jour/article/view/1355?locale=ru_RU)

5. Ashman A. Autogenous bone and cell filter trap. Patent. US6299763B1.1999. [Electronic resource]. [date of access 2021 Apr 27]. Available from: <https://patents.google.com/patent/US6299763>

6. Shikinami Y, Okuno M. Mechanical evaluation of novel spinal interbody fusion cages made of bioactive, resorbable composites. *Biomaterials*. 2003 Aug;24(18):3161-3170.

DOI: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00155-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00155-8)

7. Mazurenko AN, Kosmacheva SM. Biological bases of spinal fusion of the lumbar spine and materials for its implementation. *Medical news*.2012;(7):20-26. (In Russ.).

8. Miguleva IU, Savotchenko AM, Petukhova MN,

Papaninov AS, Klyukvin IU, Kislitsyna OS, Slastinin BB. Two new models of an experimental bone defect on the rat's lower leg for the study of bone tissue regeneration after plastic surgery with various materials. *Questions of reconstructive and plastic surgery*. 2015;53(2):34-45. (In Russ.).

9. Nadyrov EA, Nikolaev VI, Kirilenko S. I., Rozhin VV, Maltseva NG, Kravtsova IL. Bone regeneration using native bone transplantation autogenesis. *Modern morphology: problems and prospects of development*. Minsk, 2019;2:9-11. [date of access 2021 Apr 12]. Available from: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/26049?show=full> (In Russ.).

10. Osipov BB, Lyzikov AN, Skuratov AG, Prizentsov AA. The Assessment of the Efficiency of Cell Therapy of Experimental Liver Cirrhosis by Means of Ultrasound Examination. *Health and Ecology Issues*. 2019;(4):52-57. [date of access 2021 Apr 12]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/156> (In Russ.).

11. Kirilenko SI, Rozhin VV., Nadyrov EA. Nikolaev VI, Mazurenko AN, Dobysh AA. A device for filtering bone chips. *Orthopedics, traumatology and prosthetics*.2020;2:75-79. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872020275-79>.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Надыров Эльдар Аркадьевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>  
e-mail: [nadyrov2006@rambler.ru](mailto:nadyrov2006@rambler.ru)

**Николаев Владимир Иванович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, УО «Гомельский государственный медицинский университет»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9886-7216>  
e-mail: [nikolaev.ggmu@tut.by](mailto:nikolaev.ggmu@tut.by)

**Кириленко Сергей Иванович**, к.м.н., врач-нейрохирург (заведующий) нейрохирургического отделения № 2, У «Гомельская областная клиническая больница»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-1533>  
e-mail: [ortoped74@bk.ru](mailto:ortoped74@bk.ru)

**Рожин Владимир Владимирович**, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2, У «Гомельская областная клиническая больница»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3022-6129>  
e-mail: [dr.renovacio@yandex.by](mailto:dr.renovacio@yandex.by)

**Мальцева Наталья Геннадьевна**, к.б.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4946-7229>  
e-mail: [histology@gsmu.by](mailto:histology@gsmu.by)

**Вейалкина Наталия Николаевна**, к.б.н., заведующий лабораторией экспериментальных биологических моделей, ГНУ «Института радиобиологии НАН Беларуси»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5016-6664>  
e-mail: [veyalkina@mail.ru](mailto:veyalkina@mail.ru)

**Войсаров Максим Сергеевич**, врач-интерн, УО «Гомельский государственный медицинский университет»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3580-5533>  
e-mail: [maximvoisarov@yandex.by](mailto:maximvoisarov@yandex.by)

**Войсарова Ирина Александровна**, врач-интерн, УО «Гомельский государственный медицинский университет»  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-3053>  
e-mail: [maximvoisarov@yandex.by](mailto:maximvoisarov@yandex.by)

**Eldar A. Nadyrov**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>  
e-mail: [nadyrov2006@rambler.ru](mailto:nadyrov2006@rambler.ru)

**Vladimir I. Nikolaev**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Gomel State Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9886-7216>  
e-mail: [nikolaev.ggmu@tut.by](mailto:nikolaev.ggmu@tut.by)

**Sergey I. Kirilenko**, PhD (Med), neurosurgeon, Head of Neurosurgery Ward No. 2, Gomel Regional Clinical Hospital.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-1533>  
e-mail: [ortoped74@bk.ru](mailto:ortoped74@bk.ru)

**Vladimir V. Rozhin**, neurosurgeon at Neurosurgery Ward No. 2, Gomel Regional Clinical Hospital.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3022-6129>  
e-mail: [dr.renovacio@yandex.by](mailto:dr.renovacio@yandex.by)

**Natalia G. Maltseva**, PhD (Biol), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4946-7229>  
e-mail: [histology@gsmu.by](mailto:histology@gsmu.by)

**Natalia N. Veyalkina**, PhD (Biol), Head of the Laboratory of Experimental Biological Models, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5016-6664>  
e-mail: [veyalkina@mail.ru](mailto:veyalkina@mail.ru)

**Maxim S. Voisarov**, medical intern, Gomel State Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3580-5533>  
e-mail: [maximvoisarov@yandex.by](mailto:maximvoisarov@yandex.by)

**Irina A. Voisarova**, medical intern, Gomel State Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-3053>  
e-mail: [maximvoisarov@yandex.by](mailto:maximvoisarov@yandex.by)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Надыров Эльдар Аркадьевич**  
e-mail: [nadyrov2006@rambler.ru](mailto:nadyrov2006@rambler.ru)

**Eldar A. Nadyrov**  
e-mail: [nadyrov2006@rambler.ru](mailto:nadyrov2006@rambler.ru)



УДК 537.533.35:616.155.1-092.9-046.55

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-13>



## Влияние рентгеновского излучения на наномеханические свойства поверхности эритроцитов крыс при гиперхолестериновой диете

© И. А. Челнокова<sup>1</sup>, А. Н. Шклярва<sup>1</sup>, Е. В. Цуканова<sup>1</sup>,  
И. А. Никитина<sup>2</sup>, М. Н. Стародубцева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) выявить изменения параметров структурных и наномеханических свойств поверхности эритроцитов, вызванные действием рентгеновского излучения *in vitro* на цельную кровь крыс при гиперхолестериновой диете.

**Материалы и методы.** Кровь самцов крыс линии Wistar, содержащихся в течение двух месяцев на гиперхолестериновой диете, подвергали действию рентгеновского излучения (320 кВ) в дозах 1 и 100 Гр. Структурные, упругие и адгезионные свойства поверхности изолированных и фиксированных раствором глутарового альдегида эритроцитов на наномасштабе изучали с помощью атомно-силового микроскопа BioScope Resolve в режиме записи PeakForceQNM на воздухе.

**Результаты.** Установлено увеличение жесткости поверхности эритроцитов при дозе 1 Гр и ее снижение практически до контрольных значений при дозе 100 Гр, которое сопровождалось увеличением размера средней ячейки мембранного скелета эритроцитов. При этом существенных изменений морфологии, адгезионных свойств и шероховатости рельефа эритроцитов не обнаружено.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что рентгеновское излучение (1–100 Гр) вызывает дозозависимую реорганизацию структуры и изменение жесткости поверхностного слоя эритроцитов на наномасштабе без изменения морфологии клеток у крыс на гиперхолестериновой диете.

**Ключевые слова:** атомно-силовая микроскопия, ионизирующее излучение, адгезия, модуль упругости, свойства поверхности, эритроциты.

**Вклад авторов.** Челнокова И.А., Шклярва А.Н., Цуканова Е.В., Никитина И.А., Стародубцева М.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Работа выполнялась в рамках Государственной программы научных исследований на 2021–2025 гг. «Природные ресурсы и окружающая среда», подпрограмма 3 «Радиация и биологические системы» в рамках задания «Природные ресурсы и окружающая среда 3.01» «Исследование».

влияния ионизирующего излучения в широком диапазоне доз и при вариабельности характеристик излучения на разных уровнях организации живого организма» (№ ГР 20210231).

**Для цитирования:** Челнокова ИА, Шклярва АН, Цуканова ЕВ, Никитина ИА, Стародубцева МН. Влияние рентгеновского излучения на наномеханические свойства поверхности эритроцитов крыс при гиперхолестериновой диете. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):105–115. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-13>

## Effect of X-ray radiation on the nanomechanical properties of the erythrocyte surface of rats on a high-cholesterol diet

© Irina A. Chelnokova<sup>1</sup>, Nastassia M. Shkliarava<sup>1</sup>, Alena U. Tsukanava<sup>1</sup>,  
Irina A. Nikitina<sup>2</sup>, Maria N. Starodubtseva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To reveal changes in the structural and nanomechanical properties of the erythrocyte surface caused by the action of X-ray radiation *in vitro* on the whole blood of rats on a high-cholesterol diet using the method of atomic-force microscopy.



**Materials and methods.** The blood of male Wistar rats being on a high-cholesterol diet for two months was exposed to X-ray radiation (320 kV) at doses of 1 and 100 Gy. The structural, elastic and adhesive properties of the surface of isolated and glutaraldehyde-fixed erythrocytes at the nanoscale were studied using the atomic-force microscope BioScope Resolve in PeakForce QNM mode in air.

**Results.** The study has identified an increase in the stiffness of the erythrocyte surface at a dose of 1 Gy and its decrease to almost control values at a dose of 100 Gy, which was accompanied by an increase in the size of the average cell of the erythrocyte membrane skeleton. At the same time, no significant changes in the morphology, adhesive properties and roughness of the relief of erythrocytes have been found.

**Conclusion.** The obtained data indicate that X-ray radiation (1–100 Gy) induces the dose-depending reorganization of the structure and changes in the stiffness of the erythrocyte surface layer at the nanoscale without changing the cell morphology for rats on a high-cholesterol diet.

**Keywords:** atomic-force microscopy, ionizing radiation, adhesion, elastic modulus, surface properties, erythrocytes.

**Author contributions.** Chelnokova I.A., Shkliarava N.M., Tsukanava A.U., Nikitina I.A., Starodubtseva M.N.: research concept and design, material collection and data creation, experimental data acquisition, statistical processing, editing, data discussion, review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The work was carried out within the framework of the State Program of Scientific Research for 2021–2025 «Natural Resources and the Environment», subprogram 3 «Radiation and biological systems» within the framework of the task «Natural Resources and the Environment 3.01» «Variability of radiation characteristics at different levels of organization of a living organism» (No. GR 20210231).

**For citation:** Chelnokova IA, Shkliarava NM, Tsukanava AU, Nikitina IA, Starodubtseva MN. Effect of X-ray radiation on the nanomechanical properties of the erythrocyte surface of rats on a high-cholesterol diet. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):105–115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-13>

## Введение

Клеточная мембрана участвует практически во всех взаимодействиях клетки с окружающей средой. Она характеризуется сложным молекулярным строением и согласованным динамическим взаимодействием между ее отдельными компонентами: фосфолипидами, холестерином, гликолипидами, различными белками, углеводами, молекулами воды, ионами металлов и неорганических солей. Состояние клеточной мембраны определяется целым рядом внешних и внутренних биохимических и биофизических факторов [1–3].

Механические свойства являются одними из важных свойств клеточной мембраны. Параметры механических свойств зависят от химического состава и пространственной структуры клеточной мембраны [4, 5] и изменяются при действии разных факторов [3]. Химический состав мембраны клетки определяется соотношением между различными классами молекул, образующих липидный бислой и встроенными в него молекулами белка. К основной фракции мембранных липидов, наряду с фосфолипидами и гликолипидами, относят холестерол. Данное вещество является высокомолекулярным спиртом, играющим ключевую роль

в поддержании физических свойств мембраны и всей структуры поверхности клетки посредством взаимодействия как с другими липидами, так и с белками. Степень насыщенности клеточной мембраны холестерином определяет организацию липидного бислоя и, как следствие, влияет на ее механические свойства [6]. Содержание холестерина в крови и в мембране клеток меняется при диете с высоким содержанием липидов [7]. Такая диета не только повышает риски развития ожирения, но влияет, например, на морфологию основных клеток крови — эритроцитов посредством изменения липидного спектра клеточной мембраны [8, 9].

Механические свойства мембран эритроцитов определяются не только липидным бислоем, но и нековалентно связанным с ним спектрин-актиновым цитоскелетом, а также другими мембранными белками [2, 10]. Изменение механических свойств клеточной мембраны эритроцитов наблюдается при ряде патологий: серповидно-клеточной и железодефицитной анемиях,  $\alpha$ -талассемии и др. [3, 11]. В ряде случаев изменение механических свойств, в частности повышение жесткости мембран эритроцитов, снижает их способности к деформации, тем самым уменьшает время циркуляции клеток в кровотоке [11].

Изменение механических свойств эритроцитов может способствовать развитию ряда заболеваний легких, сердца и почек [4, 6, 7, 9]. По мнению некоторых авторов, увеличение жесткости мембран эритроцитов при старении и развитии патологических состояний обусловлено ковалентными взаимодействиями между гемоглобином и спектрином [12].

Ионизирующее излучение может модифицировать структуру белков, включая белки цитоскелета. По данным Gwozdziński K. [13], спектрин, являясь наиболее радиочувствительным мембранным белком эритроцитов, способен подвергаться фрагментации и агрегации при воздействии ионизирующего излучения. Денатурация мембранных белков, вызванная действием  $\gamma$ -излучения, приводит к изменению таких механических параметров мембраны эритроцитов, как ее текучесть, модуль упругости и др. [14, 15, 16].

Механические свойства поверхности эритроцитов на наномасштабе и их изменения, вызванные действием ионизирующего излучения, можно оценить с помощью методов АСМ и использовать эти данные в качестве раннего диагностического маркера радиационно-индуцированной патологии.

Известно, что для получения качественных изображений при проведении рентгенологических исследований у пациентов с ожирением необходимо увеличение дозы рентгеновского излучения в сравнении с дозой для пациентов с нормальной массой тела [30]. Поэтому с практической точки зрения важно знать особенности действия рентгеновского излучения на поверхность клетки при повышении уровня холестерина в крови вследствие гиперхолестериновой диеты для планирования лучевого воздействия на пациентов с нарушением липидного обмена.

### Цель исследования

Методом АСМ выявить изменения параметров структурных и наномеханических свойств поверхности эритроцитов, вызванные действием рентгеновского излучения *in vitro* на цельную кровь крыс при гиперхолестериновой диете.

### Материалы и методы

До начала эксперимента было получено одобрение комитета по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет» на проведение исследования (протокол № 2 от 24.03.2021 г.).

Все экспериментальные работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.

Животные содержались в стационарных условиях вивария государственного научного учреждения «Институт радиобиологии НАН Беларуси» на полноценном стандартном пищевом рационе и со свободным доступом к воде, на 12/12-часовом режиме освещения и темноты, согласно установленным нормам. За 2 мес. до проведения эксперимента крысы содержались на гиперхолестериновой диете (к основному корму для 4 самцов добавляли ежедневно 10 г жира свиного перетопленного и желток одного куриного яйца).

Кровь самцов крыс линии Wistar (возрастом 9 мес., средняя масса животных — 500 г) объемом по 5 мл отбирали из воротной вены печени на фоне глубокого эфирного наркоза и помещали в пробирки с 3,2 % раствором 2-замещенного цитрата натрия в соотношении 9:1. Опытный образец объемом 2 мл облучали рентгеновским излучением на рентгеновском аппарате биологического назначения X-Rad 320 Precision X-ray Inc (напряжение на трубке — 320 кВ, мощность дозы — 98,8 сГр/мин, фильтр № 1 (2 мм Al) расстояние до объекта — 40 см) в дозах 1 и 100 Гр. Эритроциты осаждались центрифугированием в течение 10 мин при 300 g с последующей фиксацией 1 % глутаровым альдегидом в течение 15 мин при 37 °С с последующей двукратной отмывкой фосфатно-солевым буфером и дистиллированной водой. Фиксированные эритроциты наносили на стекла с адгезивным покрытием и высушивали при комнатных условиях.

Оценку механических свойств поверхностного слоя проводили с помощью атомно-силового микроскопа BioScope Resolve в режиме записи PeakForceQNM in Air на воздухе иглой-зондом SCANASYST-AIR с радиусом закругления 2 нм с пиковой нагрузкой 500 пН. В каждой точке скана (250 нм × 250 нм, 256 × 256 пикселей,  $f = 0,5$  Гц,  $F$  (пиковая) = 500 пН) автоматически проводилась запись силовой кривой, по параметрам которой в выбранной точке оценивалась сила адгезии и модуль Юнга.

Обработка полученных сканов проводилась в программе NanoScope Analysis 1.9. Определяли шероховатость ( $R_q$ ) АСМ-изобра-

жений, полученных по каналу Height sensor. Пространственный период (T) оценивали с помощью построения кривых спектральной плотности (опция Power Spectral Density) для карт сил адгезии, по кривым определяли частоту, соответствующую ее максимуму, которую затем переводили в пространственный период (в нм).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы R-Studio и online статистического калькулятора Statistical Kingdom (<https://www.statskingdom.com>). Полученные данные проверялись на соответствие нормальному распределению методом Шапиро — Уилка. Данные представлены либо как среднее выборочное и границы 95% доверительного интервала ( $M \pm DM$ ), либо медиана и границы интерквартильного интервала ( $Me (LQ; UQ)$ ). Для проверки значимости различия между средними (средними выборочными или медианами) использовались методы одномерного дисперсионного анализа: критерий ANOVA и критерий Краскела — Уоллиса с поправкой Бонферрони.

## Результаты и обсуждение

При гиперхолестериновой диете происходит изменение липидного состава мембран эритроцитов, что влияет как на механические свойства клеток, так и на их морфологию. Заболевания печени являются наиболее распространенными причинами изменения формы эритроцитов, вызванного липидами, из-за их широкого влияния на метаболизм

фосфолипидов и концентрацию фосфолипидов в плазме. Наиболее распространенными аномалиями формы эритроцитов при заболеваниях печени являются эхиноциты и акантоциты. Эти клетки образуются, когда мембраны эритроцитов содержат избыток холестерина по сравнению с фосфолипидами. Мишеневидные клетки (кодоциты) также могут наблюдаться при заболевании печени. Эта морфологическая форма является результатом избыточного накопления как холестерина, так и фосфолипидов и образуется позже в ходе развития заболевания (чем акантоциты) из-за более медленной скорости обмена фосфолипидов (по сравнению с холестерином). Мишеневидные эритроциты на световых микрофотографиях выглядят как клетки с бледной тонкой внешней частью и утолщением в центре, а на электроннограммах эти клетки выглядят как шляпы с полями (рисунок 1, б). В нашем опыте в популяции эритроцитов крови крыс, содержащихся на гиперхолестериновой диете в течение двух месяцев, наблюдалось наличие около 20 % аномальных форм (таблица 1). Среди аномальных форм были выделены: стоматоциты, кодоциты, эхиноциты (начальная стадия), сфероциты и неклассифицированные формы (около 4–8 % в зависимости от образца). На рисунке 1 представлены для сравнения трехмерные топографические изображения дискоидной и мишеневидной форм эритроцитов крысы.

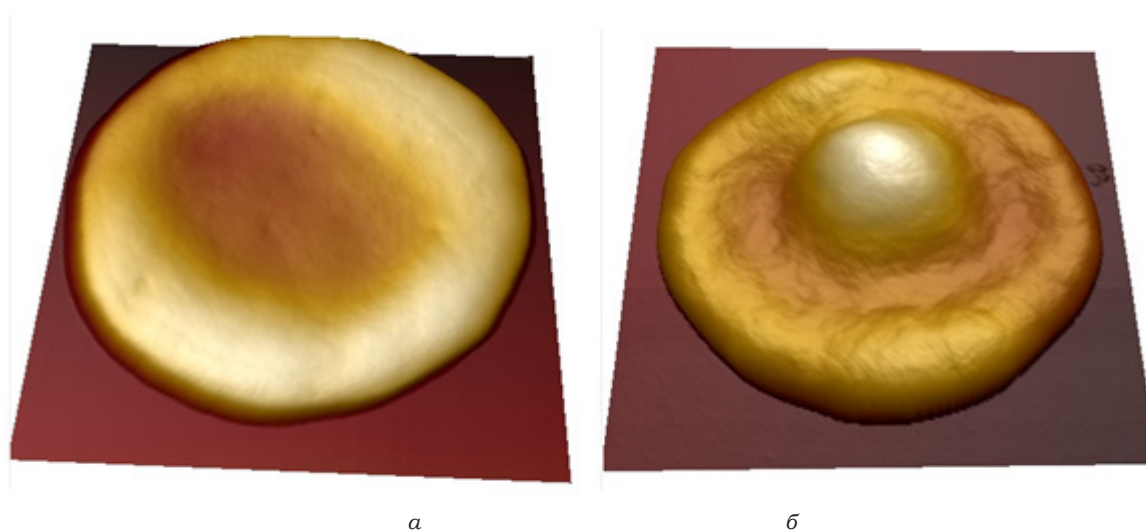


Рисунок 1. Трехмерные АСМ-изображения дискоидной (а) и мишеневидной (б) морфологических форм эритроцитов крыс, содержащихся на гиперхолестериновой диете

Размеры области сканирования: 6,7 мкм × 6,7 мкм (а), 7,0 мкм × 7,0 мкм (б)

Figure 1. Three-dimensional AFM images of the discoid (a) and target-like (b) morphological forms of the erythrocytes of the rats on a high-cholesterol diet

The scan sizes are 6.7 μm × 6.7 μm (a), 7.0 μm × 7.0 μm (b)



Таблица 1. Морфологические формы эритроцитов (в %) в контрольных и опытных образцах крови крыс, содержащихся на гиперхолестериновой диете

Table 1. Morphological forms of erythrocytes (%) in the control and experimental blood samples of the rats on a high-cholesterol diet

Виды эритроцитов	Контроль	1 Гр	100 Гр
Нормоциты	72,11 ± 7,25	87,30 ± 4,75	73,15 ± 8,36
Стоматоциты	4,08 ± 3,20	2,12 ± 2,05	2,78 ± 3,10
Кодоциты	4,76 ± 3,44	2,12 ± 2,05	5,56 ± 4,32
Эхиноциты I	4,76 ± 3,44	2,12 ± 2,05	2,78 ± 3,09
Сфероциты	5,44 ± 3,66	1,59 ± 1,78	11,11 ± 5,93
Прочие формы	8,84 ± 4,59	4,76 ± 3,04	4,63 ± 3,96

Данные представлены как средневыборочное и границы 95% доверительного интервала

В нашем опыте не обнаружено изменение соотношения разных морфологических форм эритроцитов в крови крыс при гиперхолестериновой диете после облучения их цельной крови *in vitro* рентгеновским излучением в дозах 1 и 100 Гр (таблица 1). Полученные результаты подтверждают данные многолетних исследований, свидетельствующие об отсутствии значительных изменений параметров морфологии эритроцитов при облучении ионизирующим излучением с

дозой до 200 Гр [17]. Для дальнейшего анализа параметров структурных и наномеханических свойств поверхности эритроцитов в нашей работе были выбраны дискоциты. По данным АСМ были измерены диаметр (D) и высота (h) дискоцитов, включенных в исследование (таблица 2). Не было обнаружено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ , критерий ANOVA) в этих морфологических параметрах при облучении крови крыс рентгеновским излучением в разных дозах.

Таблица 2. Диаметр и высота эритроцитов контрольных и облученных образцов крови крыс, содержащихся на гиперхолестериновой диете

Table 2. Diameter and heights of erythrocytes of control and irradiated blood samples of the rats on a high-cholesterol diet

Показатель	Контроль	1 Гр	100 Гр
D, мкм	6,28 (5,89; 6,39)	5,89 (5,46; 6,23)	5,68 (5,58; 5,88)
h max, мкм	0,71 (0,58; 0,98)	0,56 (0,53; 0,70)	0,63 (0,55; 0,78)* ( $p < 0,02$ )
h min, мкм	0,55 (0,41; 0,72)	0,51 (0,45; 0,54)	0,62 (0,50; 0,64)

Данные представлены в виде медианы и границ интерквартильного интервала (Me (LQ; UQ))

Мы записали и изучили параметры АСМ-изображений участков поверхности эритроцитов размером 250 нм × 250 нм (рисунок 2). Такие малые участки поверхности клеток имеют размеры, сравнимые с пределом разрешения светового микроскопа, и не видны с помощью классических методов световой микроскопии.

С помощью непараметрического аналога критерия ANOVA (критерия Краскала — Уоллиса) установлено существенное влияние дозы рентгеновского излучения при облучении цельной крови животных при гиперхолестериновой диете на упругие свойства (модуль упругости) поверхности их эритроцитов ( $H = 22,5145$ ;  $p = 0,00001$ ). Так, после облучения крови в дозе 1 Гр имеет место увеличение жесткости поверхности эритроцитов (поправка Бонферрони,  $p = 0,009$ ), а увеличение дозы до

100 Гр снижает увеличенную жесткость клеток практически до значений, характерных для контрольных клеток (поправка Бонферрони,  $p = 0,000001$ ) (рисунок 3, а). Похожая тенденция, наблюдаемая для средних значений сил адгезии для тех же участков поверхности эритроцитов (рисунок 3, б), не находит подтверждения при проведении статистического анализа с использованием критерия Краскала — Уоллиса ( $H = 3,4786$ ;  $p = 0,17760$ ).

Механические свойства поверхности эритроцитов определяются структурой поверхностного слоя клеток, который включает в себя гликокаликс, плазмалемму и актин-спектриновый мембранный скелет. При химической фиксации структур эритроцитов раствором глутарового альдегида происходит образование поперечных сшивок между белками цитоскелета, приводящее как к увеличению жесткости, так и к изменению



топографии поверхности клеток. При этом в местах прикрепления мембранного скелета к плазмалемме поверхность эритроцитов втягивается вглубь пространства клетки, образуя структуры, контуры которых харак-

теризуют пространственную структуру актин-спектриновой сети. Эта ячеистая сеть наблюдается на всех АСМ-изображениях поверхности эритроцитов, но особенно ясно на картах сил адгезии (рисунок 2).

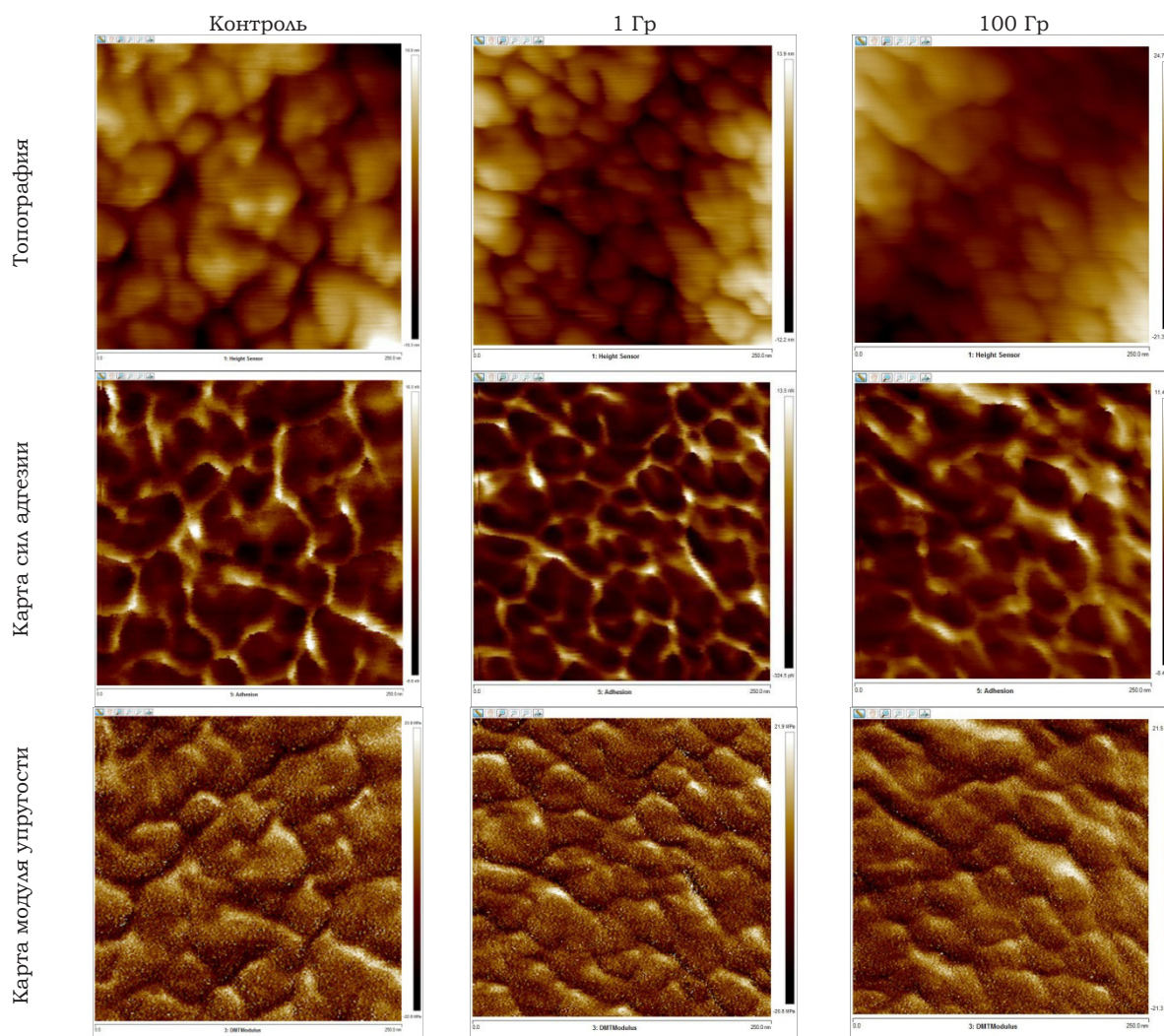


Рисунок 2. Типичные АСМ-изображения наномасштабных участков поверхности дискоцитов контрольного и опытных образцов крови крыс, содержащихся на гиперхолестериновой диете.

Размер области сканирования: 250 нм × 250 нм, разрешение: 256 × 256 пикселей

Figure 2. Typical AFM images of the nanoscale areas of the discocyte surface of the control and experimental blood samples of the rats on a high-cholesterol diet.

The scanned area size is 250 nm × 250 nm and the resolution is 256 × 256 pixels.

Особенности структуры поверхности эритроцитов можно описать такими параметрами, как шероховатость и пространственный период. Шероховатость характеризует «вертикальную» (перпендикулярную плоскости мембраны) структуру поверхности эритроцитов, а пространственный период — «латеральную» (в плоскости мембраны) структуру поверхности эритроцитов.

Параметр шероховатости является чувствительным количественным показателем

состояния клеточной мембраны [24, 25]. Значения параметра шероховатости характеризуются высокой вариабельностью. В частности, они зависят от масштаба сканирования, т. е. от размеров анализируемого участка поверхности. С увеличением размеров участка поверхности шероховатость увеличивается [24]. Из литературных данных известно, что шероховатость поверхности эритроцитов может увеличиваться с течением времени после облучения [26, 27]. Нами не выявлено

изменение параметра шероховатости топографических изображений малых (250 нм × 250 нм) участков поверхности эритроцитов

после облучения крови крыс рентгеновским излучением (рисунок 3, в).

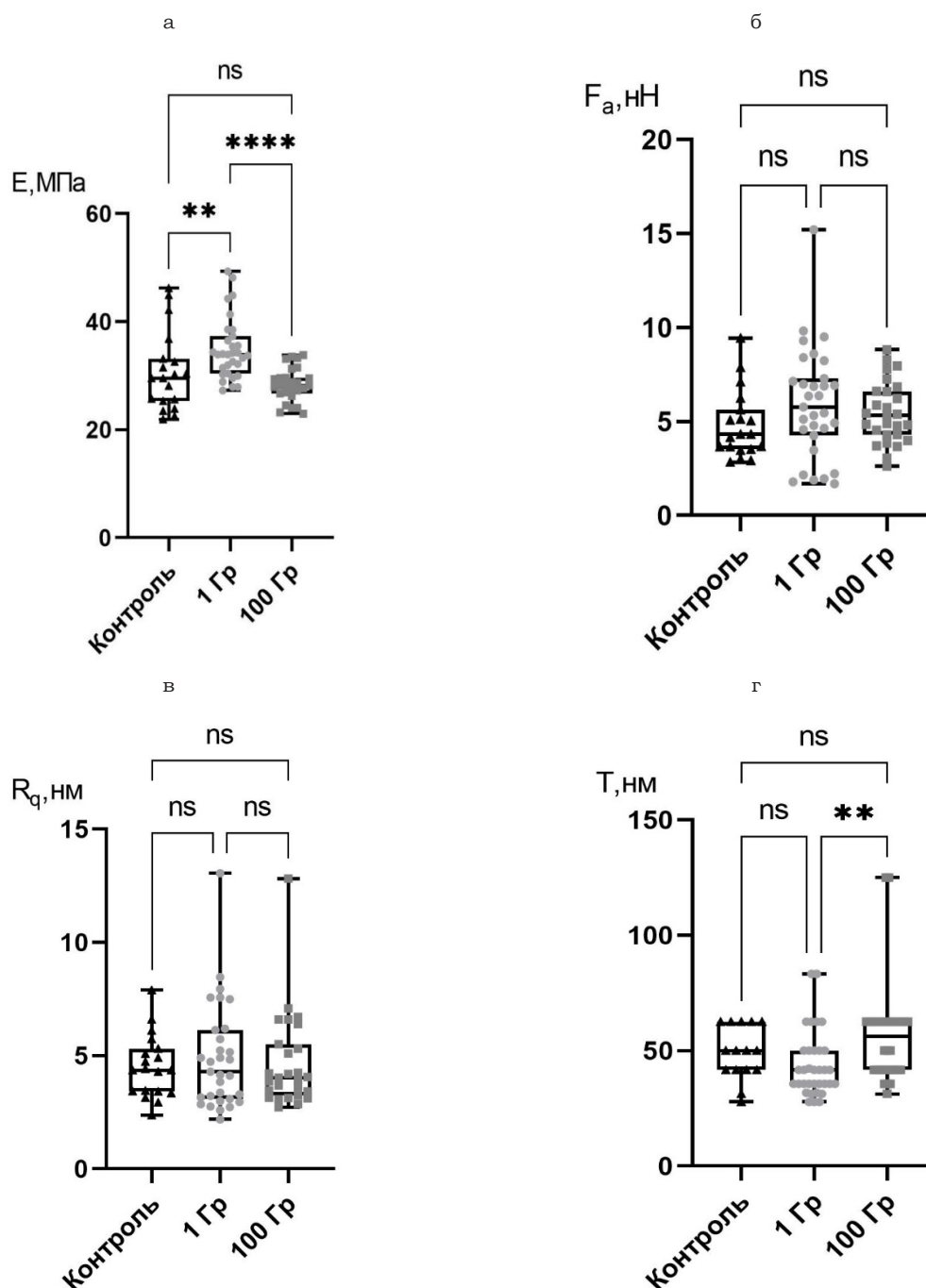


Рисунок 3. Влияние дозы рентгеновского излучения на параметры структурных и наномеханических свойств участков поверхности эритроцитов крыс при гиперхолестериновой диете: E — модуль упругости;

$F_a$  — сила адгезии;  $R_q$  — шероховатость топографических карт; T — пространственный период.

Данные представлены как медиана, интерквартильный интервал, максимальное и минимальное значения, а также все медианные значения, рассчитанные для отдельных сканов, включенных в выборки. Непараметрический критерий Краскелла — Уоллиса, поправка Бонферрони: ns —  $p > 0,01667$ , \*\*  $p < 0,00100$ , \*\*\*\*  $p < 0,00001$

Figure 3. Effect of the X-ray dose on the parameters of the structural and nanomechanical properties of the erythrocyte surface areas of the rats on a high-cholesterol diet

E is the elastic modulus,  $F_a$  is the adhesion force,  $R_q$  is the roughness of topographic maps, T is the spatial period. Data are presented as the Median, Interquartile Range, Maximum and Minimum values, as well as all median values calculated for individual scans included in the samples. Nonparametric Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction: ns —  $p > 0.01667$ , \*\*  $p < 0.00100$ , \*\*\*\*  $p < 0.00001$

Пространственная структура двумерной сети, какой и является мембранный скелет эритроцитов, описывается средним размером ячейки этой сети. Оценить этот параметр можно применив преобразование Фурье к АСМ-изображению поверхности (в нашем случае, к карте сил адгезии) и определив основную частоту (гармонику) в полученном спектре. Основную частоту можно перевести в пространственный период, значение которого и является средним размером ячейки мембранного скелета эритроцитов. Оцененный таким образом пространственный период карт сил адгезии для участков поверхности эритроцитов разных выборок представлен на рисунке 3, г.

По данным литературных источников, в полностью растянутом состоянии актин-спектриновой сети эритроцитов молекула спектрина имеет длину около 190 нм [18, 19]. Однако спектриновые филаменты нативного нерастянутого мембранного скелета эритроцитов меньше в длину. Их длина меньше 60–70 нм [19]. По данным А. Nans с соавторами, среднее расстояние между точками прикрепления актин-спектриновой сети к мембране эритроцитов в норме приблизительно равны  $46,0 \pm 16$  нм [20]. Эти значения хорошо совпадают с полученными нами данными для эритроцитов крысы при гиперхолестериновой диете контрольных образцов.

В литературных источниках имеются данные об уменьшении модуля упругости эритроцитов человека, измеренного с помощью АСМ, с увеличением дозы рентгеновского излучения до 2 Гр [21]. Кроме того, в опыте с эритроцитами хомячков при облучении *in vivo* рентгеновским излучением в дозе 2–12 Гр также было обнаружено уменьшение жесткости эритроцитов и уменьшение процентного содержания в них цитоскелетного белка — альфа-спектрина, что свидетельствует о структурных перестройках поверхностного слоя эритроцитов на нано- и микромасштабном уровне [4, 28]. В наших опытах с кровью крыс, содержащихся на гиперхолестериновой диете, при воздействии рентгеновского излучения *in vitro* получено увеличение жесткости поверхности эритроцитов при дозе 1 Гр и уменьшение жесткости поверхности клеток при увеличении дозы с 1 до 100 Гр. Второе изменение (уменьшение) жесткости поверхности эритроцитов при увеличении дозы рентгеновского излучения соответствует данным литературных источников [28]. При этом данное уменьшение жесткости поверхности клеток

сопровождается уменьшением размеров ячейки мембранного скелета эритроцитов, о чем свидетельствуют результаты анализа пространственного периода карт сил адгезии участков поверхности эритроцитов. Именно «расслабление», потеря порядка в структуре актин-спектриновой сети и/или уменьшение мест прикрепления актин-спектриновой сети к плазмалемме являются механизмами, объясняющими уменьшение жесткости поверхности эритроцитов при действии рентгеновского излучения. В нативной мембране тетрамеры спектрина являются основным структурным компонентом мембранного скелета эритроцитов, поддерживающими ее механическую стабильность. Разрыв связей между спектрином, анкирином и белком полосы 3 приводит к диссоциации тетрамеров спектрина до димеров. Доля димеров в норме не превышает 10 % [29]. Нарушение динамического баланса между тетрамерными и димерными формами спектрина, вызванное действием ионизирующего излучения, приводит к изменениям в мембранном скелете эритроцитов с разной степенью выраженности [28].

Увеличение жесткости поверхности эритроцитов при дозе облучения 1 Гр может соответствовать сгущению сети мембранного скелета эритроцитов крысы при гиперхолестериновой диете, однако данные статистического анализа пространственного периода не позволяют пока сделать это утверждение.

## Заключение

Установлено повышение жесткости поверхности эритроцитов крысы при гиперхолестериновой диете после облучения цельной крови *in vitro* в дозе 1 Гр и ее снижение практически до контрольных значений после облучения в дозе 100 Гр, которое сопровождалось увеличением размера средней ячейки мембранного скелета эритроцитов. При этом существенных изменений морфологии, адгезионных свойств и шероховатости рельефа эритроцитов не обнаружено.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что рентгеновское излучение (1–100 Гр) вызывает реорганизацию структуры и изменение жесткости поверхностного слоя эритроцитов на наномасштабе без изменения морфологии клеток у крыс на гиперхолестериновой диете. Причем механизмы радиационно-индуцированных изменений свойств поверхностного слоя клеток, включая их мембранный скелет, зависят от полученной кровью дозы рентгеновского излучения.



## Список литературы

1. Sugihara K. Self-assembled lipid structures as model systems for studying electrical and mechanical properties of cell membranes. *Chimia International Journal for Chemistry*. 2016;70(11):805-809.  
DOI: <https://doi.org/10.2533/chimia.2016.805>
2. Shi Y, Cai M, Zhou L, Wang H. The structure and function of cell membranes studied by atomic force microscopy. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;73:31-44.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.07.012>
3. Jani VP, Lucas A, Jani VP, Munoz C, Williams AT, Ortiz D, et al. Numerical model for the determination of erythrocyte mechanical properties and wall shear stress in vivo from intravital microscopy. *Front Physiol*. 2020;10:1562.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01562>
4. Shi Y, Cai M, Zhou L, Wang H. Measurement of mechanical properties of naked cell membranes using atomic force microscope puncture test. *Talanta*. 2020 Apr;210:120637.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120637>
5. Steinkühler J, Sezgin E, Urbančič I, Eggeling C, Dimova R. Mechanical properties of plasma membrane vesicles correlate with lipid order, viscosity and cell density. *Commun Biol*. 2019;2:337.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0583-3>
6. Molugu TR, Brown MF. Cholesterol effects on the physical properties of lipid membranes viewed by solid-state nmr spectroscopy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1115:99-133.  
DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-04278-3\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-04278-3_5)
7. Wang L, Xu F, Zhang XJ, Jin RM, Li X. Effect of high-fat diet on cholesterol metabolism in rats and its association with Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase/Src/pERK signaling pathway. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015;35(4):490-494.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-015-1458-6>
8. Široká M, Franco C, Guľašová Z, et al. Nuclear factor-κB and nitric oxide synthases in red blood cells: good or bad in obesity? A preliminary study. *Eur J Histochem*. 2020;64(1):3081.  
DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2020.3081>
9. Kim OY, Lee SM, An WS. Impact of blood or erythrocyte membrane fatty acids for disease risk prediction: focusing on cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Nutrients*. 2018;10(10):1454.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10101454>
10. Schillers H. Measuring the elastic properties of living cells. *Methods Mol Biol*. 2019;1886:291-313.  
DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8894-5\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8894-5_17)
11. Yip R, Mohandas N, Clark MR, Jain S, Shohet SB, Dallman PR. Red cell membrane stiffness in iron deficiency. *Blood*. 1983;62(1):99-106.  
DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V62.1.99.99>
12. Fortier N, Snyder LM, Garver F, Kiefer C, McKenney J, Mohandas N. The relationship between in vivo generated hemoglobin skeletal protein complex and increased red cell membrane rigidity. *Blood*. 1988;71(5):1427-1431.
13. Gwoździński K. Ionizing radiation-induced structural modification of human red blood cells. *Radiat Environ Biophys*. 1991;30(1):45-52.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01595573>
14. Mahmoud SS, El-Sakhawy E, Abdel-Fatah ES, Kelany AM, Rizk RM. Effects of acute low doses of gamma-radiation on erythrocytes membrane. *Radiat Environ Biophys*. 2011;50(1):189-198.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-010-0333-x>
15. Spyratou E, Dilvoi M, Patatoukas G, Platoni K, Makropoulou M, Efstathopoulos EP. Probing the effects of ionizing radiation on young's modulus of human erythrocytes cytoskeleton using atomic force microscopy. *J Med Phys*. 2019;44(2):113-117.  
DOI: [https://doi.org/10.4103/jmp.JMP\\_95\\_18](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_95_18)
16. Heydarian A, Khorramymehr S, Vasaghi-Gharamaleki B. Short-term effects of X-ray on viscoelastic properties of epithelial cells. *Proc Inst Mech Eng H*. 2019;233(5):535-543.  
DOI: <https://doi.org/10.1177/0954411919837563>
17. Effects of ionizing radiation on blood and blood components: A survey. Iaea-tecdoc-934. 1997;28(13):42. [date of access 2021 July 8]. Available from: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te\\_934\\_prn.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te_934_prn.pdf)
18. Liu SC, Derick LH, Palek J. Visualization of the hexagonal lattice in the erythrocyte membrane skeleton. *J Cell Biol*. 1987; 104(3):527-536.  
DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.104.3.527>
19. Lux SE 4th. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*. 2016;127(2):187-199.  
DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-512772>
20. Nans A, Mohandas N, Stokes DL. Native ultra-structure of the red cell cytoskeleton by cryo-electron tomography. *Biophys J*. 2011;101(10):2341-2350.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.09.050>
21. Bitler A, Dover RS, Shai Y. Fractal properties of cell surface structures: A view from AFM. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2018;73:64-70.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.07.034>
22. Messmann, R., Gannon, S., Sarnaik, S., Johnson, R.M. Mechanical properties of sickle cell membranes. *Blood*. 1990;75(8):1711-1717.
23. Heydarian A, Khorramymehr S, Vasaghi-Gharamaleki B. Short-term effects of X-ray on viscoelastic properties of epithelial cells. *Proc Inst Mech Eng H*. 2019;233(5):535-543.  
DOI: <https://doi.org/10.1177/0954411919837563>
24. Antonio, P.D., Lasalvia, M., Perna, G., Capozzi, V. Scale-independent roughness value of cell membranes studied by means of AFM technique. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1818(12):3141-3148.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.08.001>
25. Girasole M, Pompeo G, Cricenti A, et al. Roughness of the plasma membrane as an independent morphological parameter to study RBCs: a quantitative atomic force microscopy investigation. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1768(5):1268-1276.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.01.014>
26. Walpurgis K, Kohler M, Thomas A, et al. Effects of gamma irradiation and 15 days of subsequent ex vivo storage on the cytosolic red blood cell proteome analyzed by 2D-DIGE and Orbitrap MS. *Proteomics Clin Appl*. 2013;7(7-8):561-570.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/prca.201300009>
27. López-Canizales AM, Angulo-Molina A, Garibay-Escobar A, et al. Nanoscale Changes on RBC Membrane Induced by Storage and Ionizing Radiation: A Mini-Review. *Front Physiol*. 2021;12:669455.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.669455>
28. Zhang B, Liu B, Zhang H, Wang J. Erythrocyte stiffness during morphological remodeling induced by carbon ion radiation. *PLoS One*. 2014;9(11):e112624.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112624>
29. Blanc L, Salomao M, Guo X, An X, Gratzner W, Mohandas N. Control of erythrocyte membrane-skeletal cohesion by the spectrin-membrane linkage. *Biochemistry*. 2010;49(21):4516-4523.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/bi1003684>
30. Madder RD, VanOosterhout S, Mulder A, Ten Brock T, Clarey AT, Parker JL, Jacoby ME. Patient body mass index and physician radiation dose during coronary angiography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(1):e006823.



## References

- Sugihara K. Self-assembled lipid structures as model systems for studying electrical and mechanical properties of cell membranes. *Chimia International Journal for Chemistry*. 2016;70(11):805-809. DOI: <https://doi.org/10.2533/chimia.2016.805>
- Shi Y, Cai M, Zhou L, Wang H. The structure and function of cell membranes studied by atomic force microscopy. *Semin Cell Dev Biol*. 2018;73:31-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.07.012>
- Jani VP, Lucas A, Jani VP, Munoz C, Williams AT, Ortiz D et al. Numerical model for the determination of erythrocyte mechanical properties and wall shear stress in vivo from intravital microscopy. *Front Physiol*. 2020;10:1562. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01562>
- Shi Y, Cai M, Zhou L, Wang H. Measurement of mechanical properties of naked cell membranes using atomic force microscope puncture test. *Talanta*. 2020 Apr;210:120637. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120637>
- Steinkühler J, Sezgin E, Urbančić I, Eggeling C, Dimova R. Mechanical properties of plasma membrane vesicles correlate with lipid order, viscosity and cell density. *Commun Biol*. 2019;2:337. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0583-3>
- Molugu TR, Brown MF. Cholesterol effects on the physical properties of lipid membranes viewed by solid-state nmr spectroscopy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1115:99-133. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-04278-35>
- Wang L, Xu F, Zhang XJ, Jin RM, Li X. Effect of high-fat diet on cholesterol metabolism in rats and its association with Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase/Src/pERK signaling pathway. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015;35(4):490-494. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-015-1458-6>
- Široká M, Franco C, Guľašová Z, et al. Nuclear factor-κB and nitric oxide synthases in red blood cells: good or bad in obesity? A preliminary study. *Eur J Histochem*. 2020;64(1):3081. DOI: <https://doi.org/10.4081/ehj.2020.3081>
- Kim OY, Lee SM, An WS. Impact of blood or erythrocyte membrane fatty acids for disease risk prediction: focusing on cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Nutrients*. 2018;10(10):1454. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10101454>
- Schillers H. Measuring the elastic properties of living cells. *Methods Mol Biol*. 2019;1886:291-313. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8894-517>
- Yip R, Mohandas N, Clark MR, Jain S, Shohet SB, Dallman PR. Red cell membrane stiffness in iron deficiency. *Blood*. 1983;62(1):99-106. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V62.1.99.99>
- Fortier N, Snyder LM, Garver F, Kiefer C, McKenney J, Mohandas N. The relationship between in vivo generated hemoglobin skeletal protein complex and increased red cell membrane rigidity. *Blood*. 1988;71(5):1427-1431.
- Gwoździński K. Ionizing radiation-induced structural modification of human red blood cells. *Radiat Environ Biophys*. 1991;30(1):45-52. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01595573>
- Mahmoud SS, El-Sakhawy E, Abdel-Fatah ES, Kelany AM, Rizk RM. Effects of acute low doses of gamma-radiation on erythrocytes membrane. *Radiat Environ Biophys*. 2011;50(1):189-198. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-010-0333-x>
- Spyratou E, Dilvoi M, Patatoukas G, Platoni K, Makropoulou M, Efstathopoulos EP. Probing the effects of ionizing radiation on young's modulus of human erythrocytes cytoskeleton using atomic force microscopy. *J Med Phys*. 2019;44(2):113-117. DOI: [https://doi.org/10.4103/jmp.JMP\\_95\\_18](https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_95_18)
- Heydarian A, Khorrammehr S, Vasaghi-Gharamaleki B. Short-term effects of X-ray on viscoelastic properties of epithelial cells. *Proc Inst Mech Eng H*. 2019;233(5):535-543. DOI: <https://doi.org/10.1177/0954411919837563>
- Effects of ionizing radiation on blood and blood components: A survey. *Iaea-tecdoc-934*. 1997;28(13):42. [date of access 2021 July 8]. Available from: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te\\_934\\_prn.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te_934_prn.pdf)
- Liu SC, Derick LH, Palek J. Visualization of the hexagonal lattice in the erythrocyte membrane skeleton. *J Cell Biol*. 1987;104(3):527-536. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.104.3.527>
- Lux SE 4th. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood*. 2016;127(2):187-199. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-512772>
- Nans A, Mohandas N, Stokes DL. Native ultrastructure of the red cell cytoskeleton by cryo-electron tomography. *Biophys J*. 2011;101(10):2341-2350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.09.050>
- Bitler A, Dover RS, Shai Y. Fractal properties of cell surface structures: A view from AFM. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2018;73:64-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.07.034>
- Messmann, R., Gannon, S., Sarnaik, S., Johnson, R.M. Mechanical properties of sickle cell membranes. *Blood*. 1990;75(8):1711-1717.
- Heydarian A, Khorrammehr S, Vasaghi-Gharamaleki B. Short-term effects of X-ray on viscoelastic properties of epithelial cells. *Proc Inst Mech Eng H*. 2019;233(5):535-543. DOI: <https://doi.org/10.1177/0954411919837563>
- Antonio, P.D., Lasalvia, M., Perna, G., Capozzi, V. Scale-independent roughness value of cell membranes studied by means of AFM technique. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1818(12):3141-3148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.08.001>
- Girasole M, Pompeo G, Cricenti A, et al. Roughness of the plasma membrane as an independent morphological parameter to study RBCs: a quantitative atomic force microscopy investigation. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1768(5):1268-1276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.01.014>
- Walpurgis K, Kohler M, Thomas A, et al. Effects of gamma irradiation and 15 days of subsequent ex vivo storage on the cytosolic red blood cell proteome analyzed by 2D-DIGE and Orbitrap MS. *Proteomics Clin Appl*. 2013;7(7-8):561-570. DOI: <https://doi.org/10.1002/prca.201300009>
- López-Canizales AM, Angulo-Molina A, Garibay-Escobar A, et al. Nanoscale Changes on RBC Membrane Induced by Storage and Ionizing Radiation: A Mini-Review. *Front Physiol*. 2021;12:669455. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.669455>
- Zhang B, Liu B, Zhang H, Wang J. Erythrocyte stiffness during morphological remodeling induced by carbon ion radiation. *PLoS One*. 2014;9(11):e112624. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112624>
- Blanc L, Salomao M, Guo X, An X, Gratzner W, Mohandas N. Control of erythrocyte membrane-skeletal cohesion by the spectrin-membrane linkage. *Biochemistry*. 2010;49(21):4516-4523. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi1003684>
- Madder RD, VanOosterhout S, Mulder A, Ten Brock T, Clarey AT, Parker JL, Jacoby ME. Patient body mass index and physician radiation dose during coronary angiography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(1):e006823. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006823>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Челнокова Ирина Александровна**, младший научный сотрудник, аспирант лаборатории экспериментальных биологических моделей, ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6812-753X>  
e-mail: [irenachelnokova@gmail.com](mailto:irenachelnokova@gmail.com)

**Шклярва Анастасия Николаевна**, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей, ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси»

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6365-3856>  
e-mail: [nastenassa@mail.ru](mailto:nastenassa@mail.ru)

**Цуканова Елена Владимировна**, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей, ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5535-9294>  
e-mail: [elenatsukanova14@gmail.com](mailto:elenatsukanova14@gmail.com)

**Никитина Ирина Александровна**, к.б.н., заведующий кафедрой биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5871-440X>  
e-mail: [nikkitina@gmail.com](mailto:nikkitina@gmail.com)

**Стародубцева Мария Николаевна**, д.б.н., доцент, профессор кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; главный научный сотрудник лаборатории экспериментальных биологических моделей, ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси»

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>  
e-mail: [marysta@mail.ru](mailto:marysta@mail.ru)

**Irina A. Chelnokova**, junior researcher, graduate student at the Laboratory of Experimental Biological Models, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6365-3856>  
e-mail: [irenachelnokova@gmail.com](mailto:irenachelnokova@gmail.com)

**Nastassia M. Shkliarava**, junior researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6365-3856>  
e-mail: [nastenassa@mail.ru](mailto:nastenassa@mail.ru)

**Alena U. Tsukanava**, junior researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6365-3856>  
e-mail: [elenatsukanova14@gmail.com](mailto:elenatsukanova14@gmail.com)

**Irina A. Nikitina**, PhD (Biol), Head of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5871-440X>  
e-mail: [nikkitina@gmail.com](mailto:nikkitina@gmail.com)

**Maria N. Starodubtseva**, DBiolSc, Associate Professor, Professor at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Chief Researcher at the Laboratory of Experimental Biological Models, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>  
e-mail: [marysta@mail.ru](mailto:marysta@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Челнокова Ирина Александровна**  
e-mail: [irenachelnokova@gmail.com](mailto:irenachelnokova@gmail.com)

**Irina A. Chelnokova**  
e-mail: [irenachelnokova@gmail.com](mailto:irenachelnokova@gmail.com)

Received / Поступила в редакцию 09.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021



## Определение активности изоформ пируваткиназы в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени

© А. Г. Скуратов, А. Н. Лызииков, А. С. Шафорост,  
А. А. Зятыков, Н. М. Голубых

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить активность изоформ пируваткиназы (ПК) в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени.

**Материалы и методы.** Проведено экспериментальное исследование на 45 крысах линии Wistar. Токсическое повреждение печени индуцировали внутрибрюшинным введением тетрахлорметана. Механическое повреждение моделировали хирургической резекцией печени. Определены концентрации изоформ ПК R/L и M в сыворотке крови и ткани печени лабораторных животных методом иммуноферментного анализа (ИФА).

**Результаты.** Установлено, что концентрация изоформы ПК M статистически значимо увеличивается при хроническом токсическом поражении печени, что может свидетельствовать об активизации процессов пролиферации клеток печени в ответ на повреждающее действие гепатотоксина (Манна — Уитни U-test:  $Z = 2,143$ ;  $p = 0,032$ ). После резекции печени увеличивалось содержание ПК R/L, характеризующее активацию гликолиза, и значительно увеличивалась концентрация ПК M, что отражало процессы репаративной регенерации в печени.

**Заключение.** Сывороточные концентрации изоформ ПК могут быть использованы в качестве лабораторного критерия активности процессов репаративной регенерации, с помощью которого можно оценить репаративный потенциал печени при ее токсическом или механическом повреждении, а также при хронических диффузных заболеваниях.

**Ключевые слова:** экспериментальная гепатология, пируваткиназа, регенерация печени.

**Вклад авторов.** Скуратов А.Г.: концепция и дизайн исследования, получение экспериментальных данных, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, работа с научной литературой; Лызииков А.Н.: концепция и дизайн исследования, обсуждение данных, утверждение окончательного варианта статьи; Шафорост А.С., Зятыков А.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, обсуждение и обработка данных; Голубых Н.М.: сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках заданий НИР ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» 2016–2020 гг., подпрограмма «Новые технологии купирования заболеваний».

**Для цитирования:** Скуратов АГ, Лызииков АН, Шафорост АС, Зятыков АА, Голубых НМ. Определение активности изоформ пируваткиназы в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):116–123. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-14>

## Determination of the activity of pyruvate kinase isoforms in normal conditions, in toxic liver damage and during the process of its regeneration

© Alexander G. Skuratov, Anatoly N. Lyzikov, Alexander S. Shaforost,  
Alexey A. Zyatskov, Nadezhda M. Golubykh

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the activity of pyruvate kinase (PK) isoforms in normal conditions, in toxic damage of the liver and during its regeneration.

**Materials and methods.** An experimental study was carried out on 45 Wistar rats. Toxic liver damage was induced by the intraperitoneal administration of carbon tetrachloride. Mechanical damage was simulated by the surgical resection of the liver. The levels of PK isoforms R/L and M in the blood serum and liver tissue of the laboratory animals were measured with an ELISA test.

**Results.** It has been found that the level of PK isoform M significantly increases in chronic toxic liver damage, which may indicate the activation of the processes of liver cell proliferation in response to the damaging effect of hepatotoxin (Mann-Whitney U Test:  $Z = 2.143$ ;  $p = 0.032$ ). After liver resection, the level of PK R/L, which characterizes the activation of glycolysis, increased and the level of pyruvate kinase M increased significantly, which reflected the processes of reparative regeneration in the liver.

**Conclusion.** The serum level of PK isoforms may be used as a laboratory criterion for the activity of reparative regeneration processes, which can be used to evaluate the reparative potential of the liver in case of toxic or mechanical damage, as well as in chronic diffuse diseases.

**Keywords:** *experimental hepatology, pyruvate kinase, liver regeneration.*

**Author contributions.** Skuratov A.G.: concept and design of the study, obtaining experimental data, collecting and processing material, statistical data processing, writing text, editing, approving the final version of the article, working with scientific literature; Lyzikov A.N.: concept and design of the study, discussion of data, approval of the final version of the article; Shaforost A.S., Zyatkov A.A.: concept and design of the study, collection of material and creation of a database of samples, obtaining experimental data, discussion and processing of data; Golubykh N.M.: collection of material and creation of a database of samples, obtaining experimental data.

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

**Funding.** The work was carried out as part of the tasks of the research work of the State research program “Fundamental and Applied Sciences to Medicine” 2016–2020, subprogram “New technologies for stopping diseases”.

**For citation:** Skuratov AG, Lyzikov AN, Shaforost AS, Zyatkov AA, Golubykh NM. Determination of the activity of pyruvate kinase isoforms in normal conditions, in toxic liver damage and during the process of its regeneration. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):116–123. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-14>

## Введение

При повреждении органов и тканей организма запускаются процессы репаративной регенерации. Однако в ряде случаев на месте поврежденной ткани развивается фиброз с целью восстановления или замещения дефекта. Это, в свою очередь, приводит к развитию патологического процесса со снижением функции органа или ткани.

Изучение механизмов репаративной регенерации, обнаружение новых маркеров регенерации и поиск средств воздействия на репаративные процессы в органах и тканях являются предметом научных исследований в настоящее время. Положительные результаты этих исследований позволят достичь прогресса в диагностике и лечении многих хронических прогрессирующих заболеваний, к которым относится цирроз печени. В то же время глубокая реорганизация элементов ткани в процессе регенерации может явиться причиной онкогенеза. Данный фактор также необходимо учитывать при разработке технологий стимулирования репаративных процессов в органах и тканях.

В качестве маркера регенерации печени в ответ на механическое или токсическое

повреждение может выступить фермент ПК, которая имеет несколько изоформ. ПК относится к ферментам, участвующим в гликолизе, превращающим аденозиндифосфат и фосфоенопируват в пировиноградную кислоту с выделением аденозинтрифосфата, что играет важную роль в энергетическом метаболизме организма. Обнаружены четыре изоформы ПК: R, L, M1, M2. По своим свойствам и аминокислотному составу имеется сходство изоформ ПК R- и L-типа, а также ПК M1 и M2 [1].

Изоформа ПК L синтезируется преимущественно в печени, а также почках, тонкой кишке, поджелудочной железе [2]. Изоформа ПК R характерна для эритроцитов. Уровень ПК L и R регулируется экспрессией гена PKLR. При некоторых заболеваниях крови (хроническая гемолитическая анемия, наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия) эритроциты могут поражаться вследствие недостаточности ПК [3].

Изоформа ПК M1 синтезируется преимущественно в дифференцированных тканях с высокой активностью гликолиза (скелетные мышцы, миокард, головной мозг). Изоформа ПК M2 является второстепенным изофер-



ментом для печени, более характерна для почек, селезенки, легких. Изоферменты M1 и M2 регулируются экспрессией гена РКМ2. Отмечено, что уровень ПК M2 повышается в активно регенерирующих тканях, а также в низкокодифференцированных клеточных элементах при неоплазии. При опухолевой трансформации клеток снижается количество тканеспецифических изоферментов и повышается продукция ПК M2 [4]. Увеличение концентрации ПК M2 происходит также при воспалительных заболеваниях кишечника, сердца, при сахарном диабете, гепатоцеллюлярной карциноме и др. [5, 6, 7].

В ряде научных экспериментальных исследований было показано, что ядерная фракция ПК M2 повышается через 24 и 48 часов после внутрибрюшинного введения мышам-самцам линии BALB/c гепатотоксина, а ингибирование ПК M2 специфическим белком ML-265 приводит к подавлению регенерации печени через ингибирование ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA, Ki-67 и циклина D1 [8].

Другие исследования показали, что фиброзные изменения в печени на фоне хронического токсического и/или инфекционного поражения связаны со структурной реорганизацией молекулы ПК M2 и активацией звездчатых клеток Ито. Так, D. Zheng и соавт. продемонстрировали увеличение экспрессии изоформы ПК M2 в фиброзной печени на фоне активизации звездчатых клеток как в эксперименте на мышах, так и у человека в сравнении с нормальной печенью. Авторы также доказали, что только ПК M2 в виде димера способна активизировать клетки Ито, а ингибирование ПК M2 с помощью шиконина и аллостерического агента TERR-46 приводит к подавлению активации и пролиферации клеток Ито, а в последующем — к регрессу фиброза в печени [9].

Таким образом, имеющиеся литературные данные демонстрируют определенную роль ПК и ее изоформ в процессах регенерации печени и энергетическом обмене, а также в прогрессировании фиброза печени и онкогенезе. Однако остается недостаточно изученной роль изоформ ПК на этапах репаративной регенерации печени после токсического и травматического поражения.

### Цель исследования

Оценить активность изоформ ПК в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени.

### Материалы и методы

В качестве лабораторных животных для эксперимента использовали белых крыс линии Wistar (возраст — 10 нед., масса — 200–250 г), которых содержали в стандартных условиях вивария УО «ГомГМУ» в клетках по 4–6 особей. Животные получали стандартный рацион питания, жидкость в свободном доступе. Работа с использованием лабораторных животных выполнялась в соответствии с правилами проведения научных исследований [10].

Хроническое токсическое поражение печени моделировали путем внутрибрюшинного введения 50 % раствора тетрахлорметана (ТХМ) в оливковом масле (La Espanola, Испания) в объеме 1 мл/кг веса животного дважды в неделю на протяжении 10 нед. [11], после чего животных выводили из эксперимента путем передозировки ингаляционного анестетика. В этой серии эксперимента участвовало 20 животных, из которых основная группа (n = 10) получала внутрибрюшинные инъекции гепатотропного яда (50 % раствора ТХМ); контрольная группа животных (n = 10) получала внутрибрюшинные инъекции 1x PBS (phosphate buffered saline) в объеме 1 мл/кг веса животного также в течение 10 нед., после чего животные были выведены из эксперимента.

Резекцию печени выполняли под ингаляционным наркозом галотаном (изофлураном). После проведения срединной лапаротомии мобилизовали 2 левых доли печени, у основания доли перевязывали сосудистый пучок и отсекали паренхиму, стараясь оставлять минимум ткани на культе. Проводили контроль гемостаза, ушивание раны брюшной стенки. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сут после операции путем передозировки галотана. В данной серии эксперимента участвовало 25 животных, которым выполнялась резекция печени. По 5 животных выводили из эксперимента соответственно на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сут после оперативного вмешательства.

Концентрацию изоформ ПК определяли методом ИФА с использованием набора реагентов Elabscience (номер из каталога E-EL-R0837 и E-EL-R0838) и микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия). К сожалению, метод ИФА не позволяет определять содержание всех четырех изоформ пируваткиназы по отдельности; возможно лишь определение суммарной концентрации изоферментов, кодируемых одним геном. Таким образом, определяли концентрацию изоформ ПК L + ПК R (ПК L/R) и ПК M1 + ПК M2 (ПК

М). Биологическим материалом служили сыворотка крови и биоптаты печени, гомогенизированные и разбавленные с PBS согласно инструкции к набору.

С целью морфологического подтверждения развившихся в печени патологических изменений проводили гистологическое исследование фрагмента центральной доли печени после фиксации его в 10 % растворе формалина, депарафинизации, приготовления срезов и окраски гематоксилином и эозином и по Ван Гизону.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета «Statistica», 10 (StatSoft). Нормальность распределения данных количественных признаков выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка (W-критерий). Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го и 75-го процентилей), а сравнение двух выборок количественных признаков — с помощью U-теста Манна — Уитни. Статистически значимым считали результат, при котором вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

### Исследование концентрации изоформ ПК R/L и M на фоне хронического токсического поражения печени

В результате проведенных исследований было определено содержание изоформ ПК R/L и M в сыворотке крови. На рисунке 1 представлена сравнительная оценка концентрации ПК R/L в основной и контрольной группах животных. Так, на фоне хронического токсического поражения печени ТХМ уровень ПК R/L составил 28,8 (25,4; 33,9) нг/мл, в контрольной группе данный показатель равнялся 26,5 (18,4; 35,4) нг/мл. Разница показателей была статистически незначима (Манна — Уитни U-test:  $Z = 0,45$ ;  $p = 0,65$ ). Таким образом, на фоне хронического токсического воздействия ТХМ не выявлено статистически значимого изменения уровня ПК R/L, что может свидетельствовать о незначительном влиянии ТХМ на интенсивность протекания финальной фазы гликолиза, индуцируемой ПК R/L.

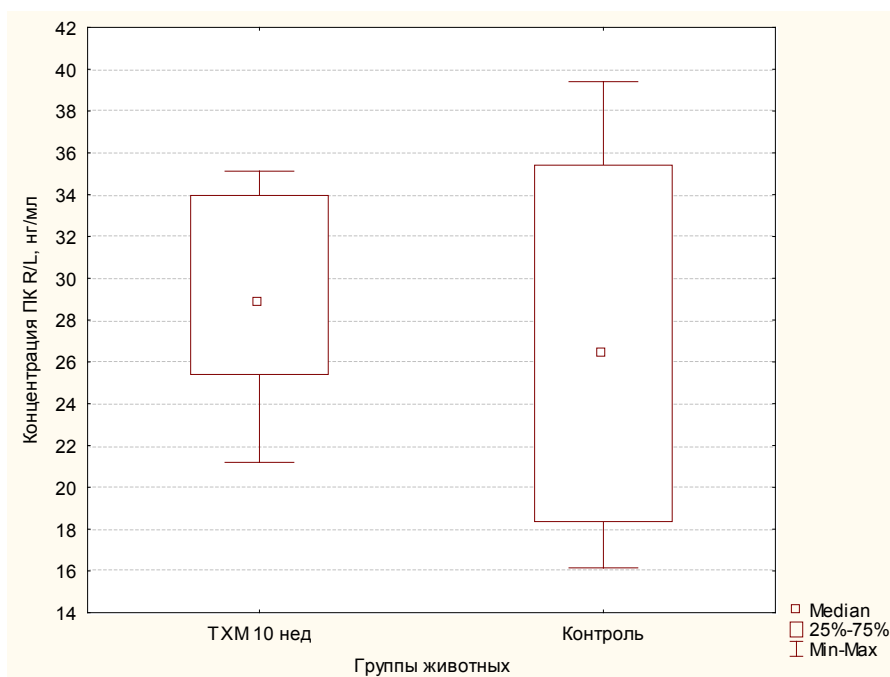


Рисунок 1. Концентрация изоформы ПК R/L в крови крыс при хроническом токсическом поражении печени  
Figure 1. Blood level of pyruvate kinase R/L in the rats with chronic toxic liver damage

На рисунке 2 представлена сравнительная оценка концентрации ПК M в основной и контрольной группах животных. Так, на фоне хронического токсического поражения печени ТХМ уровень ПК M составил 60,5 (47,3; 82,3) МЕ/мл, в контрольной группе данный

показатель равнялся 46,6 (44,5; 52,4) МЕ/мл. Разница показателей оказалась статистически значимой (Манна — Уитни U-test:  $Z = 2,143$ ;  $p = 0,032$ ). Таким образом, имело место статистически значимое увеличение концентрации ПК M на фоне хронического

введения ТХМ в сравнении с контрольной группой животных, что может свидетельствовать об активизации процессов регене-

рации печени в ответ на повреждающее действие гепатотоксина.

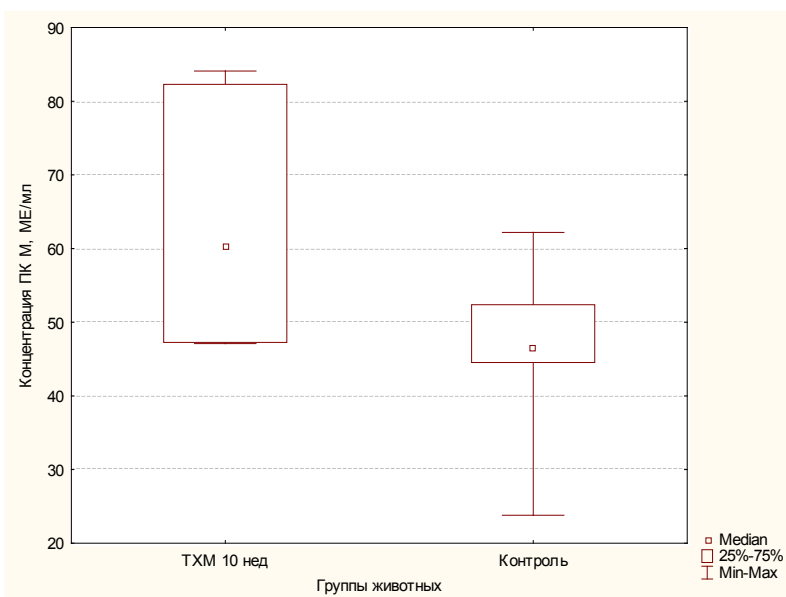


Рисунок 2. Концентрация изоформы ПК М в крови крыс при хроническом токсическом поражении печени  
Figure 2. Blood level of pyruvate kinase M in the rats with chronic toxic liver damage

Также было изучено соотношение концентраций изоформ ПК R/L и М в сыворотке крови и биоптатах печени, рассчитан коэффициент отношения уровня ПК в ткани печени к уровню ПК в крови (рисунок 3). Анализ данных показал, что концентрация ПК R/L в печени в 32,2–32,8 раза выше, а для ПК М — в 25,3–27,4 раза выше, чем в сыворотке крови, что согласуется с имеющимися литературными данными [1, 4]. А срав-

нение значений полученного коэффициента не выявило различий между основной и контрольной группой животных. Коэффициент корреляции Спирмена R между тканевым и сывороточным уровнем ПК составил 0,57 ( $p = 0,002$ ). Таким образом, в научных исследованиях для простоты получения данных и повышения вклада неинвазивных методов можно пользоваться сывороточными концентрациями изоформ ПК.

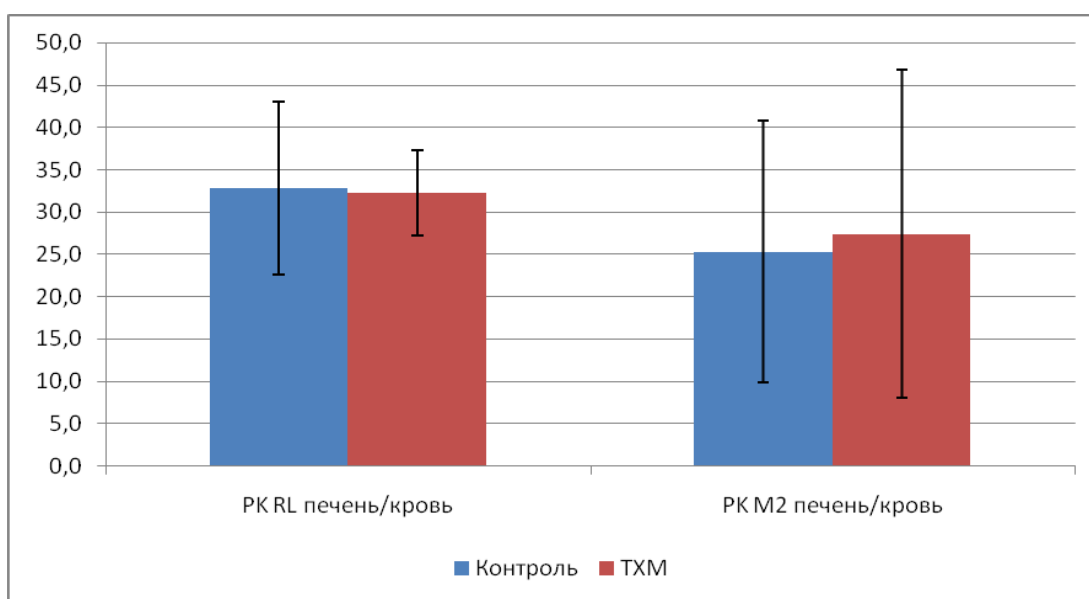


Рисунок 3. Коэффициент отношения концентрации изоформ ПК R/L и M в ткани печени и сыворотке крови крыс  
Figure 3. Ratio index of the levels of the isoforms PK R/L and M in the liver tissue and blood serum of the rats

**Исследование концентрации изоформ ПК после резекции печени**

Результаты измерения концентрации изоформ ПК R/L и M в сыворотке крови ла-

бораторных крыс после резекции печени представлены на рисунке 4.

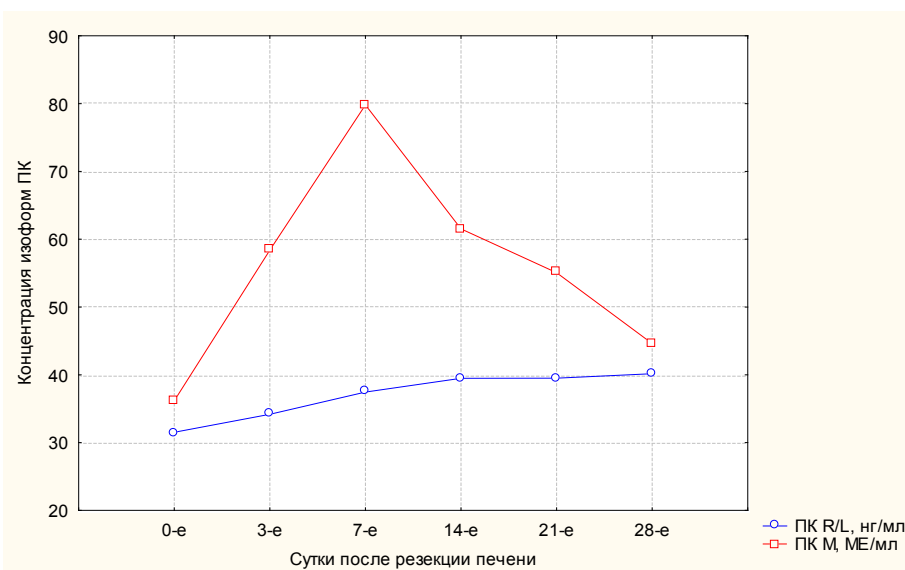


Рисунок 4. Концентрация (Ме) изоформ ПК R/L (нг/мл) и M (МЕ/мл) в сыворотке крови крыс на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сут после резекции

Figure 4. Blood levels of PK R/L ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) and M (IU/ml) in the liver tissue and blood serum of the rats

Анализ полученных данных показал, что имел место последовательный рост концентрации ПК R/L с 3-х по 28-е сут с 31,53 нг/мл до 40,17 нг/мл соответственно. Увеличение содержания ПК R/L в крови экспериментальных животных можно объяснить активизацией гликолиза в процессе репаративной регенерации в ответ на хирургическое вмешательство.

Концентрация ПК M в сыворотке крови отличалась более сложной динамикой: после выполнения резекции печени, начиная с 3-х суток наблюдалось резкое повышение концентрации ПК M (58,39 МЕ/мл) по сравнению с исходным уровнем (36,17 МЕ/мл), достигая максимума к 7-м сут (79,82 МЕ/мл), с последующим последовательным снижением до 44,61 МЕ/мл к 28-м сут. Выявленная динамика уровня ПК M в принципе соответствует пикам пролиферации гепатоцитов при репаративной регенерации печени в ответ на ее резекцию [12, 13]. Таким образом, сывороточные концентрации изоформ ПК могут быть использованы в качестве лабораторного критерия активности процессов репаративной регенерации в печени при ее токсическом или механическом повреждении.

**Заключение**

Проведенные исследования показали, что сывороточные и тканевые концентрации изоформ ПК имеют высокую степень со-

ответствия, поэтому для простоты получения данных и повышения вклада неинвазивных методов исследования можно пользоваться концентрациями изоформ ПК в крови.

Также было установлено, что концентрация изоформы ПК M статистически значимо увеличивается при хроническом токсическом поражении печени, что может свидетельствовать об активизации процессов регенерации печени в ответ на повреждающее действие гепатотоксина.

Резекция печени активизирует гликолиз и запускает процесс репаративной регенерации, что выражается в увеличении содержания ПК R/L в крови экспериментальных животных и яркой динамикой уровня ПК M, которая соответствует пикам пролиферации гепатоцитов при регенерации печени в ответ на резекцию.

Таким образом, сывороточные концентрации изоформ ПК могут быть использованы в качестве лабораторного критерия активности процессов репаративной регенерации, с помощью которого можно оценить репаративный потенциал печени при ее токсическом или механическом повреждении, а также при хронических диффузных заболеваниях.



## Список литературы

1. Muirhead H. Isoenzymes of pyruvate kinase. *Biochem Soc Trans.* 1990 Apr;18(2):193-196. DOI: <https://doi.org/10.1042/bst0180193>
2. Noguchi T, Yamada K, Yamagata K, Takenaka M, Nakajima H, Imai E, et al. Expression of liver type pyruvate kinase in insulinoma cells: involvement of LF-B1 (HNF1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Nov 27;181(1):259-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(05\)81411-1](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(05)81411-1)
3. Valentini G, Chiarelli LR, Fortin R, Dolzan M, Galizzi A, Abraham DJ et al. Structure and function of human erythrocyte pyruvate kinase. Molecular basis of nonspherocytic hemolytic anemia. *J Biol Chem.* 2002 Jun 28;277(26):23807-23814. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202107200>
4. Zhang Z, Deng X, Liu Yuan, Liu Y, Sun L, Chen F. PKM2, function and expression and regulation. *Cell Biosci.* 2019 Jun 26;9:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0317-8>
5. Oremek GM, Rutner F, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H. Tumor marker pyruvate kinase type tumor M2 in patients suffering from diabetic nephropathy. *Anticancer Res.* Mar-Apr 2003;23(2A):1155-1158.
6. Jeffery J, Lewis SJ, Ayling RM. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Nov;15(11):1630-1634. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.20946>
7. Dong T, Yan Y, Chai H, Chen Sh, Xiong X, Sun D, et al. Pyruvate kinase M2 affects liver cancer cell behavior through up-regulation of HIF-1 $\alpha$  and Bcl-xL in culture. *Biomed Pharmacother.* 2015 Feb;69:277-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.12.010>
8. Hu K, Xu J, Fan K, Zhou D, Li L, Tang L, et al. Nuclear accumulation of pyruvate kinase M2 promotes liver regeneration via activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Life Sci.* 2020 Jun 1;250:117561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117561>
9. Zheng D, Jiang Y, Qu Ch, Yuan H, Hu K, He L, et al. Pyruvate Kinase M2 Tetramerization Protects against Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Am J Pathol.* 2020 Nov;190(11):2267-2281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.002>
10. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. ETS №123. Страсбург, 18.03.1986. [дата обращения 2021 июнь 15]. Режим доступа: <https://rm.coe.int/168007a6a8>
11. Скуратов АГ. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(9):37-40. [дата обращения 2021 июнь 15]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tetrahlormetanovaya-model-gepatita-i-tsirroza-pecheni-u-krysv/viewer>
12. Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):2-13. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090675>
13. Скуратов АГ, Лызикив АН, Петренев ДР, Осипов ББ, Ачинович СЛ. Пострезекционная регенерация печени при ретрорсин-индуцированном поражении. *Проблемы здоровья и экологии.* 2016;(1):66-72. [дата обращения 2021 июнь 15]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1671>

## References

1. Muirhead H. Isoenzymes of pyruvate kinase. *Biochem Soc Trans.* 1990 Apr;18(2):193-196. DOI: <https://doi.org/10.1042/bst0180193>
2. Noguchi T, Yamada K, Yamagata K, Takenaka M, Nakajima H, Imai E, et al. Expression of liver type pyruvate kinase in insulinoma cells: involvement of LF-B1 (HNF1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Nov 27;181(1):259-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(05\)81411-1](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(05)81411-1)
3. Valentini G, Chiarelli LR, Fortin R, Dolzan M, Galizzi A, Abraham DJ et al. Structure and function of human erythrocyte pyruvate kinase. Molecular basis of nonspherocytic hemolytic anemia. *J Biol Chem.* 2002 Jun 28;277(26):23807-23814. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202107200>
4. Zhang Z, Deng X, Liu Y, Liu Y, Sun L, Chen F. PKM2, function and expression and regulation. *Cell Biosci.* 2019 Jun 26;9:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0317-8>
5. Oremek GM, Rutner F, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H. Tumor marker pyruvate kinase type tumor M2 in patients suffering from diabetic nephropathy. *Anticancer Res.* Mar-Apr 2003;23(2A):1155-1158.
6. Jeffery J, Lewis SJ, Ayling RM. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Nov;15(11):1630-1634. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.20946>
7. Dong T, Yan Y, Chai H, Chen Sh, Xiong X, Sun D, et al. Pyruvate kinase M2 affects liver cancer cell behavior through up-regulation of HIF-1 $\alpha$  and Bcl-xL in culture. *Biomed Pharmacother.* 2015 Feb;69:277-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.12.010>
8. Hu K, Xu J, Fan K, Zhou D, Li L, Tang L, et al. Nuclear accumulation of pyruvate kinase M2 promotes liver regeneration via activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Life Sci.* 2020 Jun 1;250:117561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117561>
9. Zheng D, Jiang Y, Qu Ch, Yuan H, Hu K, He L, et al. Pyruvate Kinase M2 Tetramerization Protects against Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Am J Pathol.* 2020 Nov;190(11):2267-2281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.002>
10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. ETS №123. Strasburg, 18.03.1986. [date of access 2021 June 15]. Available from: <https://rm.coe.int/168007a6a8> (In Russ.).
11. Skuratov AG. Model of carbon tetrachloride induced hepatitis and liver cirrhosis in rat. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(9):37-40. [date of access 2021 June 15]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/tetrahlormetanovaya-model-gepatita-i-tsirroza-pecheni-u-krysv/viewer> (In Russ.).
12. Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):2-13. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090675>
13. Skuratov AG, Lyzikov AN, Petrenyov DR, Osipov BB, Achinovich SL. Post-resection regeneration of the liver in case of retrorsin-induced lesion. *Health and Ecology Issues.* 2016;(1):66-72. [date of access 2021 June 15]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/954> (In Russ.).

## Информация об авторах / Information about the authors

**Скуратов Александр Геннадьевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1994-1156>

e-mail: [alexskuratov@mail.ru](mailto:alexskuratov@mail.ru)

**Лызиков Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

**Шафорост Александр Сергеевич**, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

**Зяцьков Алексей Александрович**, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

**Голубых Надежда Михайловна**, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3335-7159>

**Alexander G. Skuratov**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1994-1156>

e-mail: [alexskuratov@mail.ru](mailto:alexskuratov@mail.ru)

**Anatoly N. Lyzikov**, DMedSc, Professor, Professor at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

**Alexander S. Shaforost**, researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

**Alexey A. Zyatskov**, researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

**Nadezhda M. Golubykh**, researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3335-7159>

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Скуратов Александр Геннадьевич**

e-mail: [alexskuratov@mail.ru](mailto:alexskuratov@mail.ru)

**Alexander G. Skuratov**

e-mail: [alexskuratov@mail.ru](mailto:alexskuratov@mail.ru)

Received / Поступила в редакцию 22.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021



## Особенности симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей

© Л.Н. Лаптиева<sup>1</sup>, Е.И. Рублевская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Полесский государственный университет, г. Пинск, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Определить порядок применения элементов симуляционного обучения (СО) в период профессиональной подготовки в медицинском колледже.

**Материалы и методы.** Проведен анализ литературных источников по проблеме исследования, нормативных документов и программ обучения в медицинских колледжах, применены методы анкетирования и опроса.

**Результаты.** Каждый из выделенных этапов (доклинический, клинический, производственный) модели СО имеет свои особенности и возможности для реализации в них отдельных элементов СО. Использование элементов СО происходит ступенчато в зависимости от срока обучения и направлено на преодоление трудностей, возникающих в процессе профессиональной адаптации.

**Заключение.** Поэтапное введение элементов СО в зависимости от этапов профессиональной адаптации в медицинском колледже позволяет упорядочить процесс подготовки учащихся в зависимости от освоения ими учебного материала, что позволит приобрести клинический опыт профессиональной деятельности еще в период обучения и улучшит психологическую готовность к самостоятельной профессиональной деятельности.

**Ключевые слова:** симуляционное обучение, медицинский колледж, профессиональная адаптация, этапы, элементы.

**Вклад авторов.** Лаптиева Л.Н., Рублевская Е.И.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Лаптиева ЛН, Рублевская ЕИ. Особенности симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):124–131. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-15>

## Features of simulation-based learning in students of medical colleges

© Ludmila N. Laptieva<sup>1</sup>, Ekaterina I. Rublevskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Polesky State University, Pinsk, Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To determine the order of the application of simulation-based learning (SBL) elements during the period of professional training in a medical college.

**Materials and methods.** We analyzed literature sources on the research problem, regulatory documents and academic programs of medical colleges, used the methods of questioning and survey.

**Results.** Each of the identified stages (preclinical, clinical, professional) of the SBL model of training has its own characteristics and potentialities for the implementation of certain SBL elements. The application of SBL elements occurs in steps depending on the term of training and is aimed at overcoming difficulties arising in the process of professional adaptation.

**Conclusion.** The step-by-step introduction of SBL elements depending on the stages of professional adaptation in a medical college makes it possible to regulate the preparatory process for students depending on their understanding of educational material, which allows them to acquire clinical experience of professional

activity during the training period and to improve psychological readiness for unsupervised professional activity.

**Keywords:** *simulation-based learning, medical college, professional adaptation, stages, elements.*

**Author contributions.** Laptieva L.N., Rublevskaya E.I.: concept and design of the study, collection of material, editing, discussion of data, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Laptieva LN, Rublevskaya EI. Features of simulation-based learning in students of medical colleges. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):124–131. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-15>

## Введение

Одним из приоритетных направлений политики Республики Беларусь в области здравоохранения является повышение уровня оказания медицинской помощи населению. В этом ракурсе большое значение отводится совершенствованию кадровой политики в сфере здравоохранения, профессиональной подготовке и адаптации медицинских работников со средним специальным образованием [1]. Профессиональная адаптация подразумевает определенный уровень овладения профессиональными навыками и умениями, формирование качеств личности, необходимых для развития устойчивого положительного отношения работника к своей профессии [2]. Сестринский персонал осуществляет до 70 % всей деятельности в области здравоохранения и более всего подвержен всем изменениям в ходе реформирования и совершенствования системы здравоохранения, следуя необходимости удовлетворения возрастающих потребностей населения [3].

В учреждениях здравоохранения (УЗ) сохраняется недостаток высококвалифицированных специалистов как в практике сестринского дела, так и в здравоохранении в целом, поэтому вопрос качественной подготовки будущих медицинских работников сохраняет большую актуальность. Подготовку медицинских работников со средним профессиональным образованием осуществляют медицинские колледжи, а медицинских сестер с высшим образованием готовит единственное в Республике Беларусь учреждение образования — «Гродненский государственный медицинский университет». Непрерывное медицинское образование позволяет решать такие ключевые задачи, как поддержание необходимого уровня профессионального развития и компетентности специалиста с последующей проверкой приобретенных навыков и знаний на основе

различных механизмов оценки профессиональной квалификации [4].

Для улучшения практической подготовки учащихся медицинским колледжам необходимо усилить практико-ориентированную направленность: выпускник медицинского колледжа должен владеть кроме знаний и умений еще и практическим опытом. Перед медицинскими колледжами стоит задача совершенствования образовательного процесса, максимальная приближенность его к условиям работы в УЗ. Внедрение в образовательный процесс в медицинских колледжах активных методов обучения, наиболее эффективным из которых является СО, способствует решению данных задач. СО влияет на восприятие студентами факторов стресса и способствует их самооценке и критическому мышлению в отношении ответственности, связанной с получением образования [5]. Актуальность данного направления научных исследований подтверждает разработанная Министерством здравоохранения Республики Беларусь Концепция развития сестринского дела.

## Цель исследования

Определить порядок применения элементов СО в период профессиональной подготовки в медицинском колледже.

## Материалы и методы

Проведен анализ литературных источников по проблеме исследования, нормативных правовых актов Республики Беларусь и образовательных программ медицинских колледжей.

Исследование проводилось с 2016 по 2017 гг. с использованием методов анкетирования и опроса. Для выявления проблем, возникающих в период профессиональной адаптации среднего медицинского персонала, нами было изучено мнение по этим



вопросам выпускников медицинских колледжей, имеющих стаж профессиональной деятельности от 1 мес до 10 лет. В исследовании приняли участие 355 человек, в том числе 266 медицинских сестер, 89 фельдшеров-акушеров, являющихся сотрудниками УЗ «Мозырская городская больница», УЗ «Калинковичская центральная районная больница», слушателями курсов повышения квалификации УО «Мозырский государственный медицинский колледж», студентами заочной формы обучения биологического факультета УО «Мозырский государственный педагогический университет

им. И. П. Шамякина», работающими в УЗ Республики Беларусь.

### Результаты и обсуждение

Об эффективности подготовки выпускников медицинских колледжей можно судить по отсутствию или минимальному проявлению трудностей в сфере профессиональной деятельности и адаптации молодых специалистов при самостоятельной работе.

Результаты анализа профессиональной адаптации выпускников медколледжей приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты анкетирования медицинских работников со средним специальным образованием по выявлению трудностей профессиональной адаптации, чел. (%)  
Table 1. Results of the questionnaire survey of nursing staff with secondary specialized education aimed at identification of difficulties in professional adaptation, person (%)

Критерии	Медицинские сестры, n = 266	Фельдшеры-акушеры, n = 89
Недостаток профессиональных знаний	8 (3,0)	3 (3,4)
Недостаточное владение профессиональными умениями в области:		
операционная сфера	12 (4,5)	4 (4,5)
коммуникация	49 (18,4)	15 (16,9)
трудности, связанные с действиями в стандартной ситуации	15 (5,6)	3 (3,4)
трудности, связанные с действиями в нестандартной ситуации	55 (20,7)	18 (20,2)
психологическая неподготовленность	42 (15,8)	16 (18,0)
неумение применить знания и умения в профессиональной деятельности	51 (19,2)	17 (19,1)
трудности вхождения в новый коллектив	21 (7,9)	6 (6,7)
Условия работы и характер труда	13 (4,9)	7 (7,9)

Результаты анкетирования показали, что все медицинские работники в разном объеме испытывают трудности профессиональной адаптации, однако значимых различий между медицинскими сестрами и фельдшерами-акушерами не выявлено. Больше всего у респондентов вызывают трудности, связанные с действиями в нестандартной ситуации (на это указали 20,7 % медсестер и 20,2 % фельдшеров-акушеров) и с неумением применить полученные знания и умения в профессиональной деятельности (это отмечают 19,2 % медсестер и 19,1 % фельдшеров-акушеров). На трудности коммуникативного характера указывают 18,4 % медсестер и 16,9 % фельдшеров-акушеров, а на недостаточный уровень психологической подготовленности — 15,8 % медсестер и 18,0 % фельдшеров-акушеров.

Медицинские работники в меньшем объеме испытывают трудности, связанные с условиями работы и характером труда (4,9 %

медсестер и 7,9 % фельдшеров-акушеров), с вхождением в новый коллектив (7,9 % медсестер и 6,7 % фельдшеров-акушеров), с действиями в стандартной ситуации (5,6 % медсестер, 3,4 % фельдшеров-акушеров).

Остальные указанные в анкете трудности профессиональной адаптации медработники испытывают в незначительной степени.

Для обеспечения безопасности пациентов во время чрезвычайных ситуаций необходимы эффективные навыки оказания первой помощи. Для обеспечения непрерывного медицинского образования важно разработать программы обучения без отрыва от производства, чтобы научить клинических медсестер навыкам оказания первой помощи. Однако лучшие результаты получены при внедрении в постдипломный образовательный процесс ситуационного моделирования, что имеет более высокие затраты, чем программа дистанционного онлайн-обучения [6].

Эти проблемы могут быть успешно решены уже в условиях активного использования СО при освоении образовательной программы в медицинских колледжах. Применение активных методов и современных технологий обучения позволит молодым специалистам приобрести достаточный уровень профессиональных умений и навыков еще в период получения среднего образования в колледже.

СО — это современная технология обучения, используемая в медицинских учреждениях образования [7]. В основе этой технологии лежит моделирование и имитация отдельной клинической ситуации или состояния, а также обучение клиническим медицинским умениям, реализация знаний, умений и навыков в практической деятельности [8]. СО, в отличие от стандартного, позволяет обучающимся получить необходимый опыт практической деятельности, который пригодится им при работе в УЗ. В отличие от обычных условий профессиональной подготовки применение элементов СО позволяет имитировать работу в экстремальных условиях. По мнению ряда ученых, СО является обязательным компонентом эффективной профессиональной подготовки будущих медицинских работников, необходимым условием их успешной профессиональной адаптации в УЗ, позволяет обогатить практический опыт в полной интерактивной манере [9]. Как пример, использование симулятора с высокой точностью воспроизведения в обучении медицинских сестер показало улучшение у них знаний, повышение уровня их навыков для аускультации сердца и снижение их тревожности [10].

При СО можно выделить два направления: теоретическая подготовка и практическая направленность. Оценка затраченного времени для достижения необходимой компетентности при СО показала, что обучение на симуляторе позволяет достигнуть нужной квалификации гораздо раньше [11]. Обучение, основанное на клинической симуляции, является эффективным методом обучения медицинских сестер. Тем не менее нет четких доказательств того, какое моделирование следует использовать с высокой или средней точностью. Моделирование полезно для обучения во всех его формах, но для приобретения базовых навыков и с меньшими затратами моделирование со средней точностью оказывается эффективным [12].

Особенности образовательного процесса в медицинском колледже позволяют вы-

делять в нем три этапа профессиональной адаптации, имеющих разную продолжительность в зависимости от получаемой квалификации: доклинический (квалификация «фельдшер-акушер» — 1–2-й семестры; квалификация «медсестра» — 1-й семестр); клинический (квалификация «фельдшер-акушер» — 3–5-й семестры; квалификация «медсестра» — 2–3-й семестры); производственный (квалификация «фельдшер-акушер» — 6-й семестр, квалификация «медсестра» — 4-й семестр). Каждый из выделенных этапов имеет свои особенности и возможности для реализации в них отдельных элементов СО [13].

На *доклиническом этапе* учащиеся овладевают основами теоретических знаний по общемедицинским предметам, а также приобретают практические навыки и умения в ходе изучения дисциплины «Сестринское дело». Происходит их адаптация к обучению в условиях медицинского колледжа, предстоящей профессиональной деятельности.

Элементы СО на доклиническом этапе профессиональной адаптации реализуются в процессе изучения:

— общемедицинских предметов (анатомия, физиология, патология человека, фармакология и др., при изучении которых у учащихся формируется теоретическая база медицинских знаний, закладываются основы профессионального мышления);

— специальных медицинских предметов (терапия, изучающая заболевания внутренних органов, хирургия — особенности протекания и принципы лечения хирургических болезней, педиатрия, изучающая физиологические особенности и болезни ребенка и др.);

— сестринского дела, являющегося основой профессиональной деятельности среднего медицинского персонала.

На доклинических практических занятиях по сестринскому делу учащиеся приобретают первичные навыки профессиональной деятельности, выполняя медицинские манипуляции, предусмотренные образовательной программой, и доводя их до автоматизма. Отработка манипуляций проводится на фантомах, манекенах и муляжах в кабинетах доклинической практики, что необходимо для выработки уверенности при работе с пациентами в будущем.

На втором — *клиническом этапе* профессиональной адаптации — происходит закрепление полученных знаний и умений при прохождении практических занятий и учебных практик в УЗ, формирование клинических навыков, адаптация к условиям

профессиональной деятельности в УЗ. Учащиеся углубляют знания по отдельным дисциплинам (терапия, хирургия, педиатрия, акушерство) и отрабатывают навыки оказания первой медицинской помощи.

Необходимыми элементами СО на этом этапе являются:

— использование более сложных фантомов с заложенными программами для оценки эффективности оказания первой медицинской помощи [13]. При многократном повторении и анализе допущенных ошибок происходит доведение до автоматизма выполняемых профессиональных навыков и навыков работы в коллективе;

— решение клинических ситуационных задач, имеющих проблемный характер [13]. Использование ситуационных задач способствует формированию клинического мышления учащихся, помогает выработать оптимальное решение и алгоритм действий, повышает мотивацию к более углубленному изучению материала и др. Характерной особенностью клинических ситуационных задач является их выраженная практическая направленность;

— деловые имитационные игры, которые не только имитируют реальную клиническую ситуацию, но и включают элементы диагностики, несут в себе функцию обучения, тренинга, воспитания, решения практической

задачи [14]. Использование стандартизированных пациентов в симуляционном обучении позволяет начинающим медсестрам встретиться с реальным пациентом и осознать свою истинную самоэффективность [14].

На *производственном этапе* происходит адаптация и профессиональное становление учащихся выпускных групп, что позволяет выпускникам медицинских колледжей систематизировать приобретенный опыт и применить к ситуациям, возникающим на рабочих местах.

При прохождении производственной практики в УЗ хороший эффект дает участие в оказании неотложной помощи и работа с симулированными пациентами. Роль таких пациентов выполняют работники УЗ, имитируя определенные клинические ситуации. Учащиеся обязаны провести комплекс мероприятий с данными пациентами (поставить диагноз, отработать тактику оказания первой медицинской помощи, выполнить манипуляции по уходу за пациентом, дать рекомендации по профилактике заболевания и образу жизни).

Порядок применения отдельных элементов симуляционного обучения на разных этапах профессиональной адаптации в период подготовки в медицинском колледже приведен в таблице 2.

Таблица 2. Использование элементов СО в медицинском колледже  
Table 2. Application of simulation-based training elements in the medical college

Этапы профессиональной адаптации	Элементы симуляционного обучения	Вид деятельности учащихся	Примеры деятельности учащихся
Доинформационный	Формирование теоретических основ медицинских знаний	Изучение общемедицинских и специальных предметов, сестринского дела	
	Формирование первичных навыков выполнения манипуляций по уходу за пациентом	Тренинги в паре, работа с инструкциями и медицинским оборудованием	Уход за волосами, профилактика пролежней и др.
	Отработка первичных навыков выполнения манипуляций на фантомах, муляжах	Работа с муляжами, фантомами	Выполнение внутримышечных, внутривенных инъекций и др.
Клинический	Использование более сложных фантомов с заложенными программами для оценки эффективности оказания первой медицинской помощи	Работа с муляжами, фантомами, тренажерами	Искусственная вентиляция легких, непрямой массаж сердца, катетеризация мочевого пузыря, определение группы крови
	Деловые имитационные игры	Сюжетно-ролевое взаимодействие	«Приемное отделение больницы», фельдшерско-акушерский пункт, «процедурный кабинет» и др.
	Решение клинических ситуационных задач, имеющих проблемный характер	Выполнение индивидуальных заданий, работа с пациентами	Сбор анамнеза, постановка диагноза, профилактическая работа

Этапы профессиональной адаптации	Элементы симуляционного обучения	Вид деятельности учащихся	Примеры деятельности учащихся
Производственный	Решение производственных задач по оказанию неотложной помощи	Оказание неотложной помощи по имеющемуся набору данных	Оказание помощи при инфаркте миокарда, стенокардии, кровотечениях
	Профилактическая работа	Проведение лекций, бесед с пациентом по заданной тематике, применение скриптов	Профилактика острых респираторных заболеваний, гриппа; профилактика ВИЧ-инфекции
	Работа с имитационными пациентами	Работа с имитационными пациентами по заданной тематике, применение скриптов	Постановка диагноза, оказание первой медицинской помощи, профилактическая работа

Анализ ошибок обучающихся, проводимый при подведении итогов выполнения ими практических элементов, снижает вероятность их повторения в реальной действительности, что способствует эффективной профессиональной адаптации в УЗ, сокращению сроков адаптации молодого специалиста.

Таким образом, внедрение отдельных элементов СО в процесс подготовки будущих медицинских работников способствует практической ориентированности учащихся к предстоящей профессиональной деятельности и эффективности адаптации в УЗ.

## Заключение

Средний медицинский персонал испытывает ряд трудностей в ходе профессиональной адаптации и деятельности, которые могут быть успешно преодолены в период обучения в медицинском колледже при условии максимальной приближенности образовательного процесса к будущей практической деятельности. В 20 % случаев трудности профессиональной адаптации возникают при необходимости действовать в нестандартной ситуации, неумении применить имеющиеся навыки и психологической неподготовленности.

Применение конкретных отдельных элементов СО на выделенных этапах про-

фессиональной адаптации (доклинический, клинический, производственный), начатой еще в период получения образования в медицинском колледже, позволит не пассивно и хаотично запоминать информацию, а думать спонтанно и активно в экстремальных ситуациях с возможностью многократного повторения в зависимости от этапа освоения профессии. Использование элементов СО происходит поэтапно, в зависимости от срока обучения и направлено на преодоление трудностей, возникающих в процессе профессиональной адаптации.

СО, реализуемое в ходе практико-ориентированной подготовки в медицинских колледжах, позволяет приобрести учащимся клинический опыт профессиональной деятельности еще в период обучения. Это способствует улучшению практической и психологической готовности учащихся к самостоятельной профессиональной деятельности в УЗ.

Об эффективности и качестве подготовки в медицинских колледжах можно будет судить по отсутствию или минимальному возникновению трудностей в сфере профессиональной деятельности и адаптации молодых специалистов при самостоятельной работе.

## Список литературы

1. Лаптиева АН, Рублевская ЕИ, Дивакова ТС. Проблемы профессиональной адаптации выпускников медицинских колледжей и перспективы ее решения. *Медицинские новости*. 2013;(11):48-51.

2. Куцкевич ЕВ. Адаптация на рабочих местах выпускников медицинских колледжей. *Мир медицины*. 2015;192(10):39-41.



3. Щавелева МВ, Шваб АВ, Бураков ИИ, Матвейчик ТВ, Иванова ВИ, Станкевич ЮВ. Проблемы кадровой обеспеченности сестринским персоналом и его профессиональной самоидентификации. *Медицинские новости*. 2015;(3):35-38.

4. Матвейчик ТВ. Непрерывное медицинское образование: команда как путь повышения эффективности здравоохранения. *Медицина*. 2015;(1):61-66.

5. Boostel R, Felix JVC, Bortolato-Major C, Pedrolo E, Vayego SA, Mantovani MF. Stress of nursing students in clinical simulation: a randomized clinical trial. *Rev Bras Enferm*. 2018 May;71(3):967-974.

DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0187>

6. Hsieh PY, Lin HY, Chang CH, Chang YC, Cheng HP, Wang CY, Wang ML, Wang HJ, Liu HT, Chen JS, Hsiao FH. Effects of situational simulation and online first-aid training programs for nurses in general medical wards: A prospective study. *Nurse Educ Today*. 2021 Jan;96:104621.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2020.104621>

7. Свистунов АА, ред. *Симуляционное обучение в медицине*. Москва: Издательство Первого МГМУ им. ИМ. Сеченова; 2013. 288 с.

8. Щедрина ТТ. Особенности подготовки студентов медицинского колледжа в условиях применения симуляционного обучения. В: *Проблемы и перспективы развития образования: материалы VIII Международ. науч. конф.*; 2016 февр; Краснодар: Новация; 2016. с. 232-235. [дата обращения 2021 июнь 05]. Режим доступа: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/187/9635/>

9. Issenberg SB, Gordon MS, Gordon DL, Safford RE, Hart IR. *Simulation and new learning technologies*. *Med Teach*. 2001 Jan;23(1):16-23.

10. Vural Doğru B, Zengin Aydın L. The effects of training with simulation on knowledge, skill and anxiety levels of the nursing students in terms of cardiac auscultation: A randomized controlled study. *Nurse Educ Today*. 2020 Jan;84:104216.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2019.104216>

11. Wiet GJ, Deutsch ES, Malekzadeh S, Onwuka AJ, Callender NW, Seidman MD, Fried MP. SimTube: A National Simulation Training and Research Project. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Sep;163(3):522-530.

DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599820920833>

12. Alconero-Camarero AR, Sarabia-Cobo CM, Catalán-Piris MJ, González-Gómez S, González-López JR. Nursing Students' Satisfaction: A Comparison between Medium- and High-Fidelity Simulation Training. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 19;18(2):804.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18020804>

13. Лаптиева ЛН, Рублевская ЛН. Модель симуляционного обучения учащихся медицинских колледжей. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(4):100-105. [дата обращения 2021 июнь 05]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/165>

14. Karabacak U, Unver V, Ugur E, Kocatepe V, Ocaktan N, Ates E, Uslu Y. Examining the effect of simulation based learning on self-efficacy and performance of first-year nursing students. *Nurse Educ Pract*. 2019 Mar;36:139-143.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2019.03.012>

## References

1. Laptiyeva LN, Rublevskaya EI, Divakova TS. Problems of professional adaptation of graduates of medical colleges and prospects for its solution. *Meditsinskie novosti*. 2013;(11):48-51. (In Russ.).

2. Kutskevich EV. Adaptation of graduates of medical colleges to the workplace. *World of Medicine*. 2015;192(10):39-41. (In Russ.).

3. Schaveleva MV, Shvab LV, Burakov II, Matvejchik TV, Ivanova VI, Stankevich YuV. Issues of provision of nursing personnel and its professional self-identification. *Meditsinskie novosti*. 2015;(3):35-38. (In Russ.).

4. Matvejchik TV. Continuing medical education: team as a way to improve healthcare efficiency. *Medicine*. 2015;(1):61-66. (In Russ.).

5. Boostel R, Felix JVC, Bortolato-Major C, Pedrolo E, Vayego SA, Mantovani MF. Stress of nursing students in clinical simulation: a randomized clinical trial. *Rev Bras Enferm*. 2018 May;71(3):967-974.

DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0187>

6. Hsieh PY, Lin HY, Chang CH, Chang YC, Cheng HP, Wang CY, Wang ML, Wang HJ, Liu HT, Chen JS, Hsiao FH. Effects of situational simulation and online first-aid training programs for nurses in general medical wards: A prospective study. *Nurse Educ Today*. 2021 Jan;96:104621.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2020.104621>

7. Svistunov AA, ed. *Simulation training in medicine*. Moscow: Publishing house of the First MGSMU Sechenov; 2013. 288 p. (In Russ.).

8. Shchedrina TT. Features of training students of a medical college in the context of the use of simulation training. In: *Problems and prospects for the development of education: materials of the VIII Intern. scientific. conf.*; 2016 Feb; Krasnodar: Novation; 2016. p. 232-235. [date of access 2021 June 05]. Available from: <https://moluch.ru/conf/ped/archive/187/9635/> (in Russ.)

<https://moluch.ru/conf/ped/archive/187/9635/> (in Russ.)

9. Issenberg SB, Gordon MS, Gordon DL, Safford RE, Hart IR. *Simulation and new learning technologies*. *Med Teach*. 2001 Jan;23(1):16-23.

10. Vural Doğru B, Zengin Aydın L. The effects of training with simulation on knowledge, skill and anxiety levels of the nursing students in terms of cardiac auscultation: A randomized controlled study. *Nurse Educ Today*. 2020 Jan;84:104216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2019.104216>

11. Wiet GJ, Deutsch ES, Malekzadeh S, Onwuka AJ, Callender NW, Seidman MD, Fried MP. SimTube: A National Simulation Training and Research Project. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Sep;163(3):522-530.

DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599820920833>

12. Alconero-Camarero AR, Sarabia-Cobo CM, Catalán-Piris MJ, González-Gómez S, González-López JR. Nursing Students' Satisfaction: A Comparison between Medium- and High-Fidelity Simulation Training. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 19;18(2):804.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18020804>

13. Laptiyeva LN, Rublevskaya EI. Model of Simulation Training for Students of Medical Colleges. *Health and Ecology Issues*. 2019;(4):100-105. [date of access 2021 June 05]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/165> (In Russ.).

14. Karabacak U, Unver V, Ugur E, Kocatepe V, Ocaktan N, Ates E, Uslu Y. Examining the effect of simulation based learning on self-efficacy and performance of first-year nursing students. *Nurse Educ Pract*. 2019 Mar;36:139-143.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2019.03.012>

### Информация об авторах / Information about the authors

**Лаптиева Людмила Николаевна**, к.п.н., доцент кафедры оздоровительной и адаптивной физической культуры, УО «Полесский государственный университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1562-7482>

e-mail: [laptiyeva@yandex.ru](mailto:laptiyeva@yandex.ru)

**Рублевская Екатерина Ивановна**, к.м.н., доцент, главный врач, У «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2646-7827>

**Ludmila N. Laptieva**, PhD (Ped), Associate Professor at the Chair of Health-Improvement and Adaptation Physical Training, Polesky State University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1562-7482>

e-mail: [laptiyeva@yandex.ru](mailto:laptiyeva@yandex.ru)

**Ekaterina I. Rublevskaya**, PhD (Med), Associate Professor, Chief Medical Officer, Gomel Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2646-7827>

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Лаптиева Людмила Николаевна**

e-mail: [laptiyeva@yandex.ru](mailto:laptiyeva@yandex.ru)

**Ludmila N. Laptieva**

e-mail: [laptiyeva@yandex.ru](mailto:laptiyeva@yandex.ru)

*Received / Поступила в редакцию 06.07.2021*

*Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021*

*Accepted / Принята к публикации 20.09.2021*

УДК 616.321-008.17-053.2-06:616.329-002-08

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-16>

## Dysphagia in children: a clinical case of eosinophilic esophagitis

© Elena V. Chachankova<sup>1</sup>, Irina I. Savanovich<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

### ABSTRACT

The article is devoted to an urgent problem of gastroenterology — eosinophilic esophagitis (EoE) in children. This problem has not been sufficiently studied and requires further research and observation of clinicians. This article will be of interest to gastroenterologists, allergists, pediatricians, general practitioners, rehabilitation therapists, endoscopists, and pathomorphologists. The paper presents a description of a clinical case of EoE, the diagnosis of which was carried out only at the stage of complications, such as food penetration into the esophagus.

**Keywords:** *clinical case, eosinophilic esophagitis, penetration of food into the esophagus, dysphagia, children.*

**Author contributions.** Chachankova E.V.: concept and design of the study, publications reviewing on the subject of the article, collection of material and design of the article. Savanovich I.I. editing, discussing data, critical content checking, approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Chachankova EV, Savanovich II. Dysphagia in children: a clinical case of eosinophilic esophagitis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):132–136. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-16>

## Дисфагия у детей: клинический случай эозинофильного эзофагита

© Е. В. Чеченкова<sup>1</sup>, И. И. Саванович<sup>2</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальной проблеме детской гастроэнтерологии — эозинофильному эзофагиту (ЭоЭ) у детей. Данная проблема недостаточно изучена и требует дальнейших исследований и наблюдений врачей-клиницистов. Эта статья представляет интерес для гастроэнтерологов, аллергологов, педиатров, врачей общей практики, реабилитологов, эндоскопистов и патоморфологов. В работе представлено описание клинического случая ЭоЭ, диагностика которого была осуществлена лишь на этапе осложнений, таких как вклинение пищи в пищевод.

**Ключевые слова:** *клинический случай, эозинофильный эзофагит, вклинение пищи в пищевод, дисфагия, дети.*

**Вклад авторов.** Чеченкова Е.В.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и оформление статьи. Саванович И.И.: редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Чеченкова ЕВ, Саванович ИИ. Дисфагия у детей: клинический случай эозинофильного эзофагита. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):132–136. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-16>

## Introduction

Among diseases of the esophagus both in Europe and the United States, EoE is the second most common after GERD [1, 2] and is the main cause of dysphagia and acute episodes of food penetration into the esophagus in children [3]. EoE is a chronic slowly progressive Th2-associated esophageal disease, the pathogenesis of which is based on the

development of eosinophilic inflammation (more than 15 eosinophils in the field of vision at 400-fold magnification) in the esophageal mucosa and submucosal fibrosis. With the progression of subepithelial fibrosis, esophageal strictures are formed, which is clinically manifested by symptoms of severe dysphagia, ultimately leading to severe disabling conditions [4].

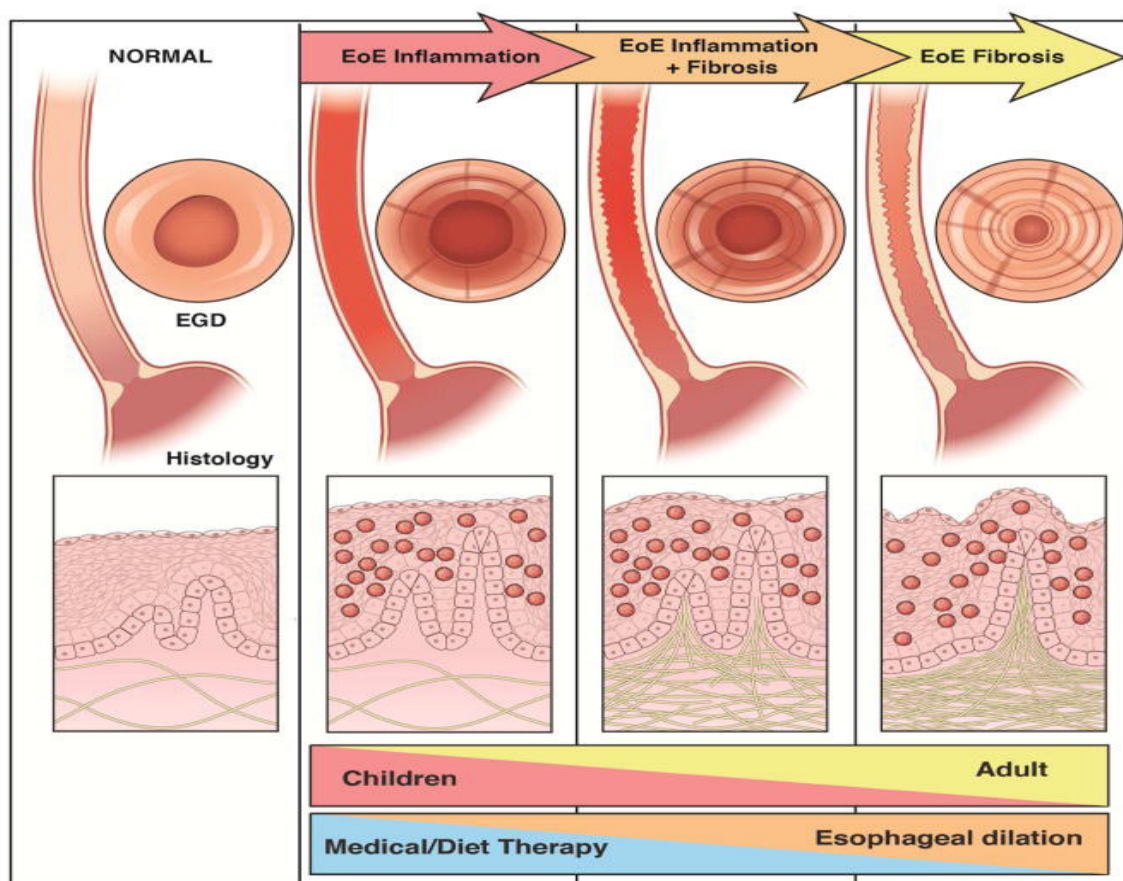


Figure 1. Description of the inflammatory process in the esophagus  
Dellon ES, Hirano I. *Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis.*  
*Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):319-332.e3. [5]

The modern world is undergoing a continuous change in the structure of morbidity caused by technological progress, the emergence of genetically modified products, a deteriorating environmental situation, the development of the drug industry and other factors. Therefore, doctors and medical scientists increasingly face new rare and poorly studied nosologies [6].

### Clinical case

Patient I., 17 years of age. He was admitted to hospital on an emergency basis with complaints of swallowing difficulty, a feeling of discomfort and a foreign body behind the breast-

bone. The life anamnesis revealed that about 2 days ago the patient had choked on meat. Diagnostic esophagogastroduodenoscopy (EGDS) was performed. Conclusion: a foreign body of the middle third of the esophagus (pieces of meat). Traumatic rupture of the esophageal mucosa. Acute erosions of the posterior wall of the duodenal bulb. A similar situation appeared 3 years ago, when the patient had choked on a fishbone. Since then, the phenomena of dysphagia were noted: choking when eating solid food (chicken in a soup), the need to swallow solid food with water (up to 0.5 cups for one swallowing), the feeling of a lump in the



throat during meals, chest pain during meals, pain in the left hypochondrium; fear before eating solid food, poor weight gain. For several years, the patient instinctively consumed more liquid food in the diet — milk up to 2 liters per day.



Figure 2. Worldwide prevalence of EoE  
 Dellon ES, Hirano I. *Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis.*  
*Gastroenterology* 2018 Jan;154(2):319-332.e3. [5]

No bad habits. Heredity for allergic and on-  
 cological diseases is not burdened.

**Objective status:** a state of moderate se-  
 verity. Asthenic physique, body mass deficit of  
 the first degree. Organ systems: no pathology.  
 There is multiple caries.

**Laboratory tests**

There were no abnormalities in the gener-  
 al laboratory tests. In particular, there was no  
 eosinophilia in the general blood test. A high  
 index of total immunoglobulin E was not-  
 ed :7936.1 IU / ml (the norm is up to 25). There  
 were phenomena of dysbiosis in the feces: lack  
 of bifidobacteria and lactobacilli.

Control endoscopy with biopsy were carried  
 out after 7 days. In the protocol , when describ-  
 ing the esophagus endoscopically, the thick-  
 ness and longitudinal grooves of the mucous  
 membrane of the middle and lower thirds of the  
 esophagus were noted.

EGDS conclusion: EoE? Traumatic erosion  
 of the esophagus in the epithelialization stage.

A biopsy of the mucous membrane of the  
 middle and lower thirds of the esophagus was  
 performed. The morphological conclusion: a

fragment of the stratified squamous epitheli-  
 um of the esophagus with intraepithelial eos-  
 inophils, degranulation of eosinophils (more  
 than 15 in the field of view at high magnifi-  
 cation), hyperplasia of the basal layer of the  
 epithelium.

**Clinical diagnosis**

The main disease is EoE.

The concomitant disease is gastroesoph-  
 ageal reflux disease. Acute erosions of the  
 posterior wall of the duodenal bulb (malnutri-  
 tion 1 tbsp).

**Treatment**

The patient refused to undergo the  
 treatment with topical corticosteroids (as  
 recommended by the American and European  
 Gastroenterological Associations [7, 8], the  
 Russian Gastroenterological Association [9]) – it  
 was necessary to apply a personalized approach  
 to the patient’s treatment [10]. The following  
 appointments were completed:

- elimination diet with the exclusion of milk  
 and limited consumption of eggs, wheat,  
 soybeans and legumes, nuts, seafood.

• PPI (Pantoprazole 40 mg in the morning for 4 weeks, then 20 mg in the morning for 4 weeks).

• Control EGDS with “ladder” biopsy from the esophagus after 2 months to determine further tactics of the patient’s management.

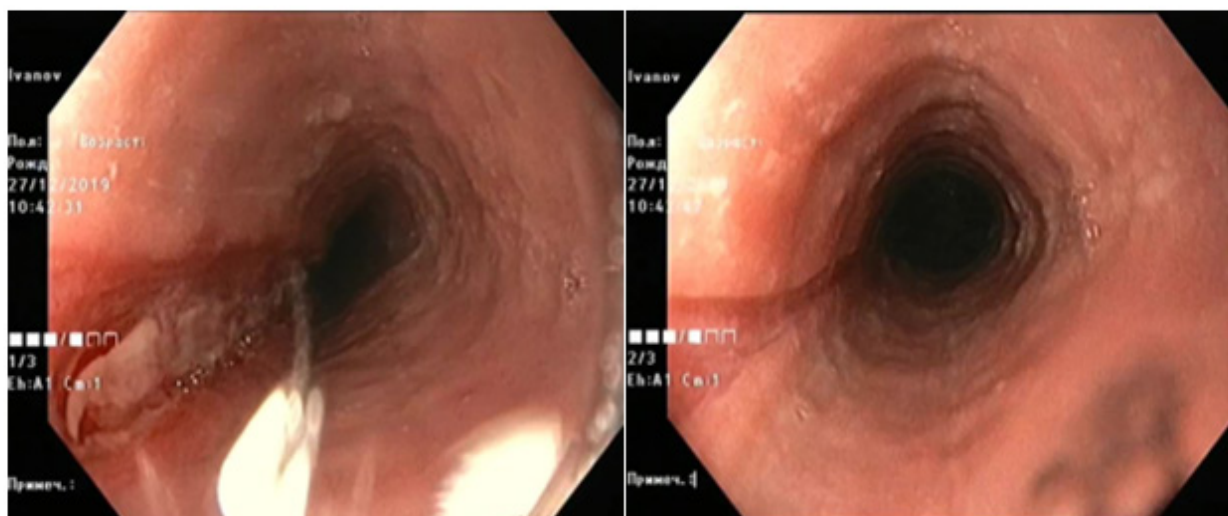


Figure 3. Endoscopic signs of EoE

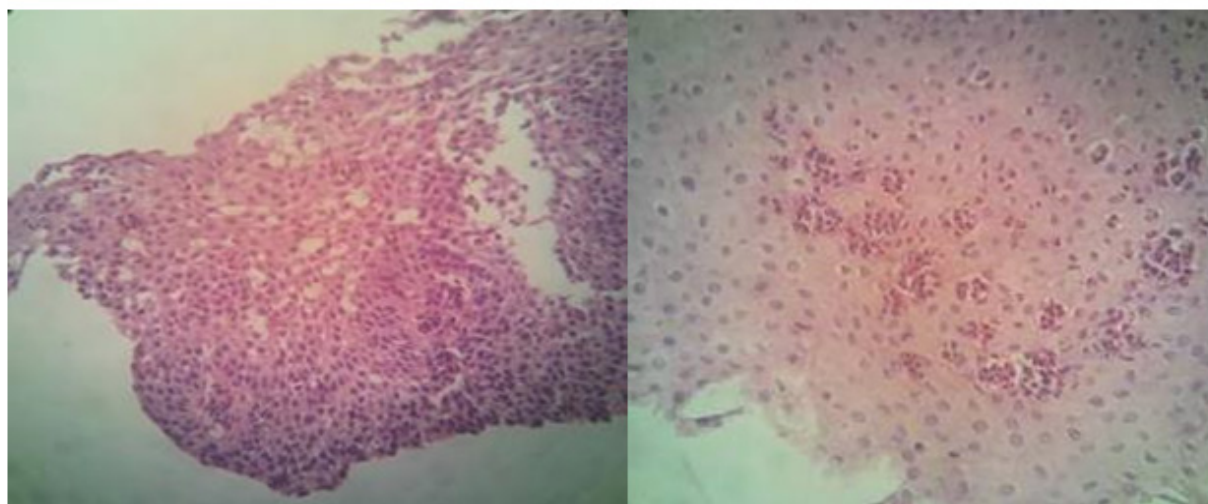


Figure 4. A fragment of the stratified squamous epithelium of the esophagus

#### **Now what happened to the patient?**

Undergoing the therapy, the patient noted the complete disappearance of the symptoms of dysphagia. However, the feeling of fear of eating meat in any form persisted. In this connection, he gave up meat. He kept drinking up to 2 liters of milk a day (the main diet was milk with bread products).

After building a partnership with the patient and his family to ensure compliance, the

patient was provided with psychological care, the family were given convincing evidence about the necessity to follow an appropriate diet. The teenager gave up milk. He began to eat meat in the form of cutlets and meatballs, diversified the diet with vegetables and fruits. The fear of eating disappeared. He gained 2 kg within 3 months. The state of health and mood improved. It is planned to conduct further dynamic monitoring of the patient.

#### **References**

1. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, Wong RK, Osgard EM. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;7(4):420-426, 426.e1-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.009>
2. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising

incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United European Gastroenterol J.* 2018 Feb;6(1):29-37.

DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640617705913>

3. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jan;52(1):43-46.

DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e67072>

4. Kaibysheva VO, Kashin SV, Mikhaleva LM, Vidyaeva NS, Kuvaev RO, Galkova ZV, et al. Eosinophilic esophagitis: a modern view of the problem and our own clinical observations. *Evidence-based Gastroenterology.* 2019;8(1):58-83. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019801158>

5. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):319-332.e3.

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.067>

6. Ivashkin VT, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Kaibysheva VO. Eosinophilic esophagitis. Moscow: OOO AISPI RAN; 2013. 80 p. (In Russ.).

7. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, Wang K, Greenhawt M, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA

Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1776-1786.

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.038>

8. Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN, Lobanova EG, Zaborovskii AV. Eosinophilic esophagitis diagnostics and treatment: review of the 2017 European guidelines. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):9-14. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.019.8.190499>

9. Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Andreev DN, Baranskaya EK, et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(6):84-98. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>

10. Chechenkova EV, Savanovich II. Analysis of clinically approved guidelines for the treatment of patients with eosinophilic esophagitis. *Problems of Health and Ecology.* 2020;(4):12-22. [date of access 2021 July 02]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1860> (in Russ.).

### Список литературы

1. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, Wong RK, Osgard EM. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;7(4):420-426, 426.e1-2.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.009>

2. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United European Gastroenterol J.* 2018 Feb;6(1):29-37.

DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640617705913>

3. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jan;52(1):43-46.

DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e67072>

4. Кайбышева ВО, Кашин СВ, Михалева ЛМ, Видяева НС, Куваев РО, Галкова ЗВ, и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(1):58-83.

DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019801158>

5. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):319-332.e3.

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.067>

6. Ивашкин ВТ, Баранская ЕК, Трухманов АС, Кайбышева ВО. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. М.: АИСПИ РАН; 2013. 80 с.

7. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, Wang K, Greenhawt M, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1776-1786.

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.038>

8. Маев ИВ, Дичева ДТ, Андреев ДН, Лобанова ЕГ, Заборовский АВ. Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита: обзор Европейских рекомендаций 2017 г. *Consilium Medicum.* 2019;21(8):9-14.

DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190499>

9. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Андреев ДН, Баранская ЕК, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):84-98.

DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>

10. Чеченкова ЕВ, Саванович ИИ. Анализ клинических согласованных рекомендаций по лечению пациентов с эозинофильным эзофагитом. Проблемы здоровья и экологии. 2020;(4):12-22. [дата доступа 2021 июль 02]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1860>

### Information about the authors / Информация об авторах

**Elena V. Chachankova**, Assistant Lecturer at the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>  
e-mail: [lenaj@mail.ru](mailto:lenaj@mail.ru)

**Irina I. Savanovich**, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Second Department of Childhood Diseases, Belarusian State Medical University  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-7347>

**Чеченкова Елена Валерьевна**, ассистент кафедры педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

e-mail: [lenaj@mail.ru](mailto:lenaj@mail.ru)

**Саванович Ирина Ивановна**, к.м.н., доцент, заведующий 2-й кафедрой детских болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9843-7347>

### Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

**Elena V. Chachankova**  
e-mail: [lenaj@mail.ru](mailto:lenaj@mail.ru)

**Чеченкова Елена Валерьевна**  
e-mail: [lenaj@mail.ru](mailto:lenaj@mail.ru)

Received / Поступила в редакцию 21.04.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021



УДК 616.5-004.1-005.98:616.511]-073.7

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-17>

## Ограниченная склеродермия: сонографический паттерн в стадию эритемы/отека

© А. М. Юрковский<sup>1</sup>, Л. А. Порошина<sup>1</sup>, С. Л. Ачинович<sup>2</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь<sup>2</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Дать описание сонопаттерна ограниченной склеродермии (ОС) в ранние сроки от момента появления эритемы.

**Материалы и методы.** Описан клинический случай заболевания ограниченной бляшечной склеродермией. Сонографическое исследование проводилось на ультразвуковом сканере с применением датчика с рабочими частотами 10–16–18 МГц. Забор материала для гистологического исследования кожи осуществлялся под сонографическим контролем из участка с наиболее выраженными воспалительными изменениями.

**Результаты.** Установлено, что повышение эхогенности дермы, «размытость» границы дерма/гиподерма, повышенная эхогенность и «сталактитоподобный» паттерн подкожно-жировой клетчатки имеют место в первую неделю заболевания; нормализация или существенное улучшение сонопаттерна отмечается к концу 2-й, началу 3-й недели от момента появления эритемы.

**Заключение.** Между гистологическим и сонографическим паттерном имеется определенный параллелизм, что позволяет адекватно оценивать и активность, и стадию процесса при ОС.

**Ключевые слова:** ограниченная склеродермия, сонография, гистопатологические изменения.

**Вклад авторов.** Юрковский А.М., Порошина Л.А., Ачинович С.Л.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Юрковский АМ, Порошина ЛА, Ачинович СЛ. Ограниченная склеродермия: сонографический паттерн в стадию эритемы/отека. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):137–143. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-17>

## Limited scleroderma: sonographic pattern in the stage of erythema/edema

© Alexei M. Yurkovskiy<sup>1</sup>, Larysa A. Paroshyna<sup>1</sup>, Sergei L. Achinovich<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To describe the sonopattern of limited scleroderma (LS) in the early stages after the onset of erythema.

**Materials and methods.** The work describes a clinical case of limited plaque scleroderma. The sonographic examination was carried out on an ultrasound scanner using a transducer with operating frequencies of 10–16–18 MHz. Material sampling for the histologic examination of the skin was performed from the area with the most pronounced inflammatory changes under sonographic control.

**Results.** It has been found that increased echogenicity of the dermis, “blurring” of the dermis/hypodermis boundary, increased echogenicity and the “stalactite-like” pattern of subcutaneous fat occur in the first week of the disease; normalization or a significant improvement of the sonopattern is noted by the end of the second week or by the beginning of the third week after the onset of erythema.

**Conclusion.** There is a certain parallelism between the histologic and sonographic patterns, which makes it possible to adequately assess both the activity and the stage of the LS process.

**Keywords:** limited scleroderma, sonography, histopathologic changes.



**Author contributions.** Yurkovskiy A.M., Paroshyna L.A., Achinovich S.L.: research concept and design, collection of material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Yurkovskiy AM, Paroshyna LA, Achinovich SL. Limited scleroderma: sonographic pattern in the stage of erythema/edema. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):137–143. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-17>

## Введение

Ограниченная склеродермия — хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки в виде очагов воспаления и фиброзно-атрофических изменений [1, 2, 3]. Диагноз ОС обычно ставится на основании клинических (синюшная эритема, уплотнение, диспигментация, атрофия) признаков. Однако указанные признаки не всегда позволяют с уверенностью разграничить активную и неактивную стадии [4]. Отсюда и необходимость применения сонографии, которая, согласно данным ряда авторов, позволяет решить эту проблему [4–8]. Так, сонографическими признаками, свидетельствующими об активности процесса, предлагается считать: утолщение и изменение эхогенности (от гипоехогенности до изоэхогенности) дермы, увеличение количества сигналов в зоне поражения при цветовом доплеровском картировании (ЦДК), повышение эхогенности гиподермы, снижение эхогенности мышц [4–9].

Однако, в перечисленных выше публикациях указанные признаки выявлены у пациентов не в самом начале заболевания (т. е. не в первую неделю), а несколько позже. Также в них нет указаний на то, что материал для гистологического исследования был взят адресно, т. е. под сонографическим контролем. Последнее имеет особое значение, поскольку распределение в очаге поражения зон лимфоидной инфильтрации (гипоехогенных участков) на границе дермы и гиподермы носит мозаичный характер.

В связи с этим представляет интерес случай ОС у пациентки, обратившейся к дерматологу на 7-й день (с ее слов) от момента появления на спине участка ограниченной эритемы. Особенностью данного случая является не только раннее обращение пациентки к врачу, но и то, что верификация указанных изменений была проведена путем сопоставления клинической картины, ги-

стологических и сонографических данных. Публикаций с описанием сонографического паттерна ОС в столь ранние сроки от начала заболевания найти не удалось.

## Цель исследования

Дать описание сонопаттерна ОС в ранние сроки от момента появления эритемы.

## Материалы и методы

Объектом исследования стал случай заболевания ограниченной бляшечной склеродермией (предварительный диагноз ставился на основании клинических данных). Сонографическое исследование проводилось на ультразвуковых сканерах Toshiba Aplio XG (применялся датчик с рабочей частотой 16–18 МГц) и Mindrey DS7 (применялся датчик с рабочей частотой 10 МГц). Применение двух аппаратов было обусловлено необходимостью понять, насколько может снижаться информативность исследования при использовании аппаратов не экспертного, а среднего класса (т. е. при использовании аппаратов, наиболее распространенных в поликлинической сети) в фазу эритемы/отека при ОС.

Биопсия кожи проводилась под местным обезболиванием. Забор материала для морфологического исследования кожи осуществлялся под сонографическим контролем из периферического участка с наиболее выраженными воспалительными изменениями с использованием дермо-панча 3,5 мм на глубину 1 см. Фрагменты тканей фиксировались в 10 % забуференном формалине и подвергались стандартной парафиновой проводке: проводились через батарею спиртов, ксилол, парафин. Были выполнены гистологические срезы толщиной 4 мкм, гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Гистологические препараты фотографировали в 5 полях зрения — объектив 10 и в 5 полях зрения — объектив 40 при помощи микроскопа Olympus CX41 RF и цифровой камеры Olympus SC20

с разрешением 1596 × 1196 пикселей. Площадь поля зрения исследуемого изображения составила 190816 μm<sup>2</sup> (объектив 10) и 119301 μm<sup>2</sup> (объектив 40).

### Результаты и обсуждение

*Клинический паттерн ОС у пациентки, обратившейся на 7-й день от начала заболевания.*

Пациентка Г. 57 лет поступила в учреждение «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер» с диагнозом: «Ограниченная бляшечная склеродермия».

Жалобы при поступлении были следующими: покраснение и незначительное уплотнение кожи в пояснично-крестцовой области (без субъективных ощущений). Указанные изменения, со слов пациентки, появились без какой-либо видимой причины. К дерматологу по данному поводу не обращалась, амбулаторное лечение не проводилось.

Сопутствующая патология, имевшаяся у пациентки на момент поступления в клинику: метаболический синдром, артериальная гипертензия, ожирение II степени, узловой зоб.

Результаты осмотра кожного покрова были следующими: в пояснично-крестцовой области отмечался одиночный центрально расположенный очаг поражения размером 15 × 20 см, неправильной формы, с четкими границами, в центре очага определялась легкая пигментация, по периферии — воспалительный ободок (в виде красно-лило-

вой эритемы) и незначительное уплотнение. При этом видимые признаки атрофии отсутствовали, нарушения подвижности кожи в очаге не выявлялось. Индекс активности ОС mLoSSI (modified localized scleroderma severity index) определялся на уровне 12.

При проведении лабораторных исследований были выявлены гиперлипидемия, дислипидемия, повышенный уровень триглицеридов (в биохимическом анализе крови) и лимфоцитоз (в общем анализе крови).

*Сонографический паттерн ОС у пациентки, обратившейся на 7-й день от начала заболевания.*

При сонографическом исследовании в зоне поражения было отмечено утолщение дермы (соотносительно интактной стороны), повышение ее эхогенности и «размытость» границы на уровне дерма/гиподерма. Кроме этого, в самой дерме, а также на границе с гиподермой визуализировались мелкие очаги пониженной эхогенности, имевшие вид «фетра, изъеденного молью» (участки лимфоидной инфильтрации).

При этом все вышеперечисленные признаки выявлялись не только при использовании рабочих частот датчика 16–18 МГц, но рабочей частоты 10 МГц. Кстати, использование именно этой частоты сканирования обеспечило более качественный просмотр подкожно-жировой клетчатки (последняя имела «сталактитоподобный» паттерн, причиной которого, как это было установлено гистологически, был отек). Наглядно вышеизложенное представлено на рисунках 1–2.

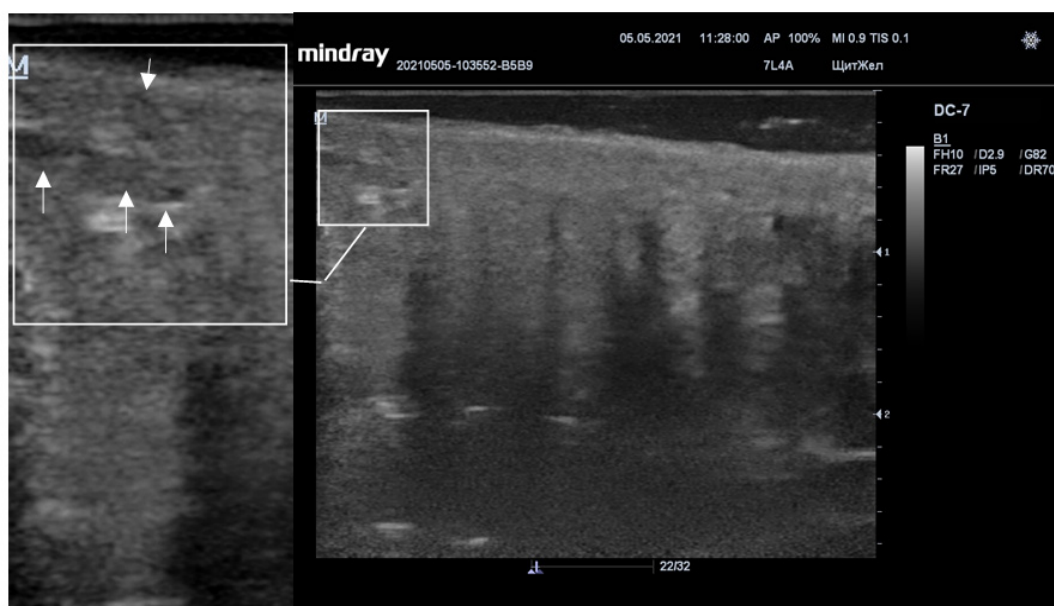


Рисунок 1. Сонограмма кожи при ОС в зоне эритемы (на 7-й день от момента появления ограниченной эритемы)  
Figure 1. Sonogram of the skin in LS within the area of erythema (on day 7 from the onset of limited erythema)

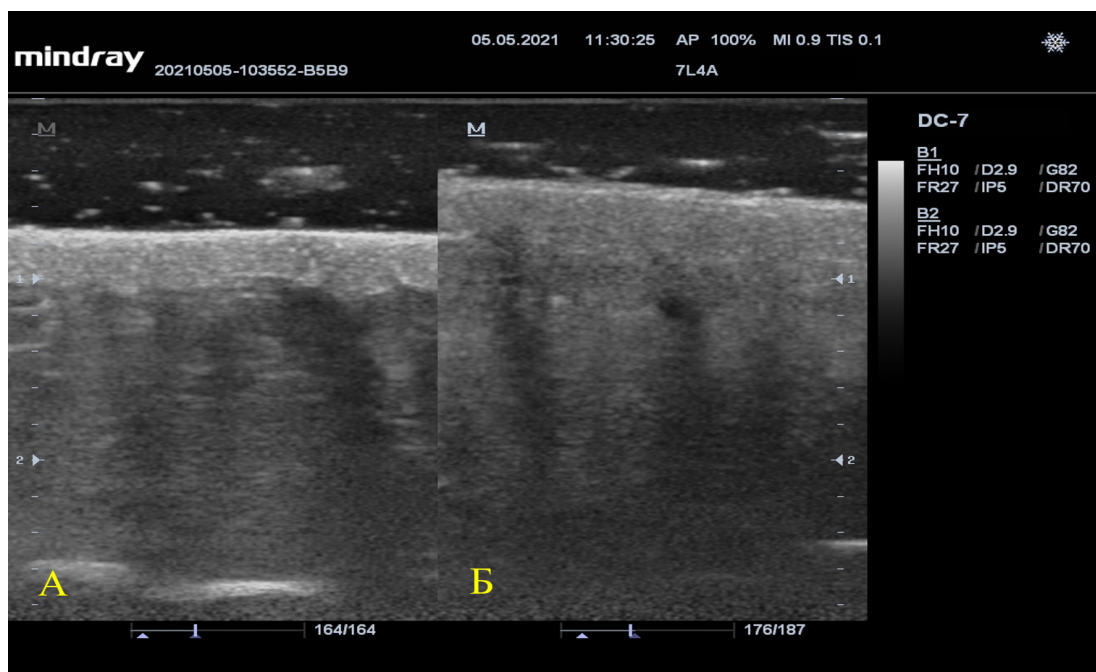


Рисунок 2. Сонограмма кожи: А — сонопаттерн вне зоны эритемы; Б — сонопаттерн в зоне эритемы (на 7-й день от момента появления ограниченной эритемы)  
 Figure 2. Sonogram of the skin: A — sonopattern outside the area of erythema; B — sonopattern within the area of erythema (on day 7 from the onset of limited erythema)

Феномен увеличения толщины дермы и повышения эхогенности подкожно-жировой клетчатки отмечали и другие авторы [7–10]. Что же касается эхогенности дермы, то данные об этом феномене оказались весьма противоречивыми. Так, по утверждению одних авторов дерма в острый период была изоэхогенной [5, 6], по утверждению других — гипозэхогенной [8], по утверждению третьих — и гипо-, и изоэхогенной [10]. В нашем случае эхогенность дермы в зоне поражения на 7-е сут от момента появления эритемы была более низкой, чем на интактных участках. Более того, в процессе исследования выяснилось, что ее эхогенность (в отличие от эхогенности подкожно-жировой клетчатки) зависела еще и от толщины «подушки» из геля. Отсюда и необходимость учитывать это обстоятельство при сравнении эхогенности пораженных и интактных (сопоставимых по локализации контрлатеральных) участков кожи.

При динамическом наблюдении (на 16-й и 33-й день от предполагаемого начала заболевания) у пациентки при сонографическом исследовании было отмечено довольно быстрое повышение четкости границы дерма/гиподерма, повышение эхогенности дермы, снижение эхогенности подкожно-жировой клетчатки (рисунок 3).

Таким образом, наблюдение в динамике позволило объяснить противоречивость мнений относительно эхогенности дермы в стадию эритемы. Во-первых, можно предположить, что пациенты разными авторами осматривались в разные сроки от начала заболевания, а во-вторых, не учитывалось такое обстоятельство, как более быстрые темпы снижения эхогенности подкожно-жировой клетчатки по сравнению с темпами нормализации эхогенности дермы (эффект контраста). И третье — не учитывалась зависимость состояния кожи у некоторых женщин от фазы менструального цикла (причина — задержка воды в овуляторную/пролиферативную фазу) [11].

Что касается ЦДК, то в данном случае какого-либо параллелизма с активностью процесса нами отмечено не было. Это расходится с мнением S. Nouri и H. Jacobe (2013), утверждающих, что ЦДК можно использовать для мониторинга активности заболевания [6]. Однако, на наш взгляд, это утверждение выглядит излишне оптимистичным, поскольку есть проблемы с воспроизводимостью данной методики.

*Гистологический паттерн ОС у пациентки, обратившейся на 7-й день от начала заболевания.*



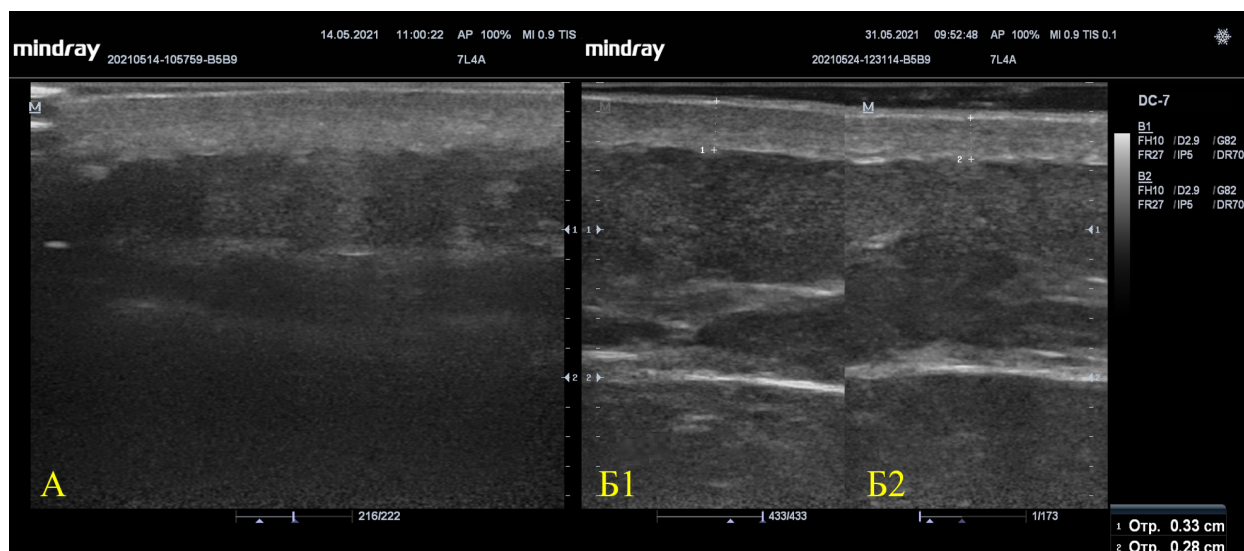


Рисунок 3. Сонограмма кожи в зоне поражения: А — на 16-й день (дерма утолщена, имеется незначительное повышение эхогенности подкожно-жировой клетчатки); Б — на 33-й день от предполагаемого начала заболевания (Б1 — сохраняется незначительное утолщение дермы, Б2 — сонопаттерн сопоставимого по локализации участка неизменной кожи)

Figure 3. Sonogram of the skin in the affected area: A — on day 16 (the derma is thickened, there is a slight increase in the echogenicity of subcutaneous fat tissue), B — on day 33 from the supposed onset of the disease (B1 — slight thickening of the derma remains, B2 — sonopattern of the area of unchanged skin comparable in terms of its localization)

При гистологическом исследовании материала, полученного из зоны поражения, были выявлены следующие изменения: эпидермис местами субатрофичный, в дерме вокруг потовых желез — небольшая лимфоидная инфильтрация, вокруг сосудов

— скопления лимфоцитов, макрофагов и единичных нейтрофильных гранулоцитов. В сетчатом слое дермы определяются уплотненные и гомогенизированные коллагеновые волокна (рисунок 4).

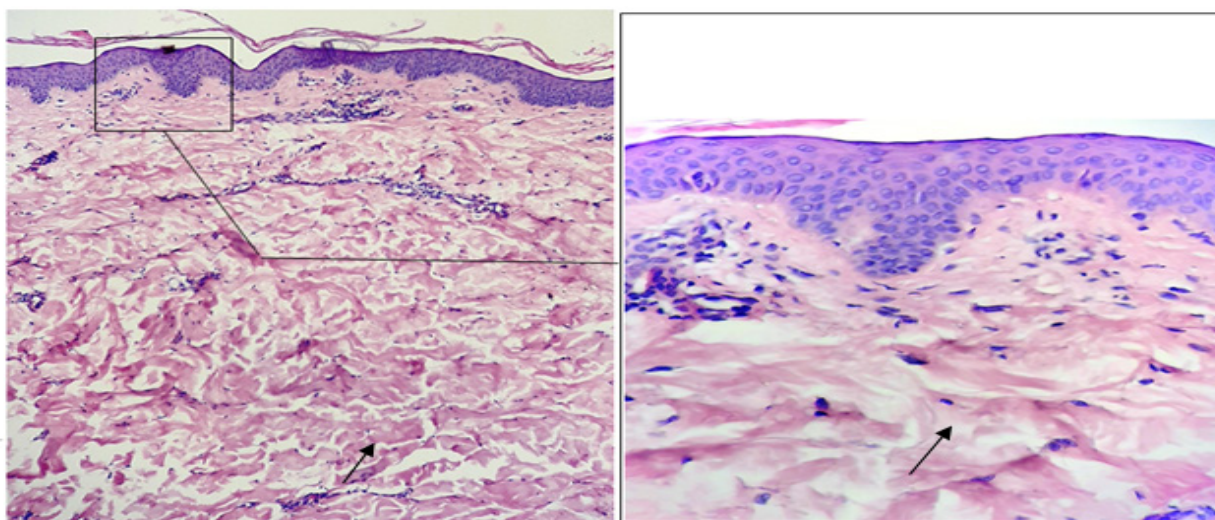


Рисунок 4. Морфологическая картина кожи при ОС (7-й день от начала заболевания). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: объектив  $\times 100$  - А,  $\times 400$  - В. Стрелкой указаны гомогенизированные коллагеновые волокна

Figure 4. Morphological picture of the skin in LS (day 7 from the onset of the disease). Hematoxylin-eosin staining. Original magnification:  $\times 100$  - A,  $\times 400$  - B. The arrow indicates homogenized collagen fibers



**Заключение**

Наиболее ранними (и, что важно, не зависящими от класса ультразвукового аппарата) признаками ОС являются:

- повышение эхогенности дермы в 1-ю нед. заболевания с последующим ее понижением на 2–3-й нед.;
- «размытость» границы дерма/гиподерма в 1-ю неделю с последующей нормализацией на 3-й нед.;

- повышенная эхогенность и «сталакти-топодобный» паттерн подкожно-жировой клетчатки в 1-ю нед. с последующим понижением эхогенности к концу 2-й нед.

Между гистологическим и сонографическим паттерном имеется определенный параллелизм, что позволяет адекватно оценивать активность и стадию процесса.

**Литература**

1. Панкратов ОВ, Порошина ЛА. Ограниченная склеродермия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Здравоохранение*. 2019;(6):28-38.
2. Бакалец НФ, Порошина ЛА. Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(4):9-15. [дата обращения 2021 май 18]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/journal/article/view/67>
3. Юрковский АМ, Порошина ЛА, Ачинович СЛ. Диагностическое значение степени экспрессии биомаркеров Collagen IV, CD 34 и Vimentin у пациентов с ограниченной склеродермией. *Здравоохранение*. 2021;(3):56-60.
4. Lis-Swięty A, Janicka I, Skrzypek-Salamon A, Brzezińska-Wcisło L. A systematic review of tools for determining activity of localized scleroderma in paediatric and adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):30-37. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.13790>
5. Nezafati KA, Cayce RL, Susa JS, Setiawan AT, Tirkes T, Bendeck SE, Heidi T Jacobe HT. 14-MHz ultrasonography as an outcome measure in morphea (localized scleroderma). *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1112-1115. DOI: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.243>
6. Nouri S, Jacobe H. Recent developments in diagnosis and assessment of morphea. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(2):308. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0308-9>

7. Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreño L. Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):942-948. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.027>
8. Cosnes A, Anglade MC, Revuz J, Radier C. Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2003 Apr;148(4):724-729. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05289.x>
9. Porta F, Kaloudi O, Garzitto A, Prignano F, Nacci F, Falcini F, Cerinic MM. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized scleroderma. *Mod Rheumatol*. 2014;24(5):869-873. DOI: <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.844301>
10. Li SC, Liebling MS, Ramji FG, Opitz S, Mohanta A, Korniyat T, Zhang S, et al. Sonographic evaluation of pediatric localized scleroderma: preliminary disease assessment measures. *Pediatric Rheumatology*. 2010 Apr 27;8:14. DOI: <http://www.ped-rheum.com/content/8/1/14>
11. Eisenbeiss C, Welzel J, Eichler W, Klotz K. Influence of body water distribution on skin thickness: measurements using high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol*. 2001;144(5):947-951. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02410.x>

**References**

1. Pankratov OV, Paroshyna LA. Localized scleroderma: etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Healthscape*. 2019;(6):28-38. (In Russ.).
2. Bakalets NF, Poroshina LA. Metabolic syndrome as a risk factor for skin pathology. *Health and Ecology Issues*. 2018;(4):9-15. [date of access 2021 May 18]. Available from: <https://journal.gsmu.by/journal/article/view/67> (in Russ.).
3. Yurkovskiy AM, Poroshina LA, Achinovich SL. Diagnostic value of the degree of expression of biomarkers Collagen IV, CD 34 and Vimentin in patients with limited scleroderma. *Healthscape*. 2021;(3):56-60. (In Russ.).
4. Lis-Swięty A, Janicka I, Skrzypek-Salamon A, Brzezińska-Wcisło L. A systematic review of tools for determining activity of localized scleroderma in paediatric and adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):30-37. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.13790>
5. Nezafati KA, Cayce RL, Susa JS, Setiawan AT, Tirkes T, Bendeck SE, Heidi T Jacobe HT. 14-MHz ultrasonography as an outcome measure in morphea (localized scleroderma). *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1112-1115. DOI: <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.243>
6. Nouri S, Jacobe H. Recent developments in diagnosis and assessment of morphea. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(2):308. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0308-9>

7. Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreño L. Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):942-948. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.027>
8. Cosnes A, Anglade MC, Revuz J, Radier C. Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 2003 Apr;148(4):724-729. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05289.x>
9. Porta F, Kaloudi O, Garzitto A, Prignano F, Nacci F, Falcini F, Cerinic MM. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized scleroderma. *Mod Rheumatol*. 2014;24(5):869-873. DOI: <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.844301>
10. Li SC, Liebling MS, Ramji FG, Opitz S, Mohanta A, Korniyat T, Zhang S, et al. Sonographic evaluation of pediatric localized scleroderma: preliminary disease assessment measures. *Pediatric Rheumatology*. 2010 Apr 27;8:14. DOI: <http://www.ped-rheum.com/content/8/1/14>
11. Eisenbeiss C, Welzel J, Eichler W, Klotz K. Influence of body water distribution on skin thickness: measurements using high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol*. 2001;144(5):947-951. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02410.x>

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Юрковский Алексей Михайлович**, к.м.н., заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X> e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

**Порошина Лариса Александровна**, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575> e-mail: [plary@mail.ru](mailto:plary@mail.ru)

**Ачинович Сергей Леонидович**, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481> e-mail: [ser.achinowitch2017@yandex.ru](mailto:ser.achinowitch2017@yandex.ru)

**Yurkovskiy A.M.**, PhD (Med), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X> e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

**Paroshyna L.A.**, Senior Lecturer at Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575> e-mail: [plary@mail.ru](mailto:plary@mail.ru)

**Achinovich S.L.**, PhD (Med), Head of the Pathoanatomical Department, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481> e-mail: [ser.achinowitch2017@yandex.ru](mailto:ser.achinowitch2017@yandex.ru)

**Автор, ответственный за переписку / Corresponding author**

**Юрковский Алексей Михайлович**  
e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

**Alexei M. Yurkovskiy**  
e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

*Received / Поступила в редакцию 22.06.2021*

*Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021*

*Accepted / Принята к публикации 20.09.2021*

УДК 616.27+616.24]-006.6:611.013.1

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-18>

## Экстрагонадная медиастинальная герминативно-клеточная опухоль

© Г. В. Тищенко<sup>1</sup>, А. И. Шалыга<sup>1</sup>, И. А. Тищенко<sup>2</sup><sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь<sup>2</sup>Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

Экстрагонадные герминативно-клеточные опухоли (ГКО) — это новообразования, развивающиеся из герминативных клеток, с аналогичным гистопатологическим строением с гонадными формами ГКО, но расположенные вне половых желез. ГКО — наиболее распространенное злокачественное новообразование у мужчин в возрасте от 15 до 35 лет. От 1 до 5 % злокачественных ГКО имеют внегонадное происхождение.

В работе описан клинический случай экстрагонадной медиастинальной ГКО, диагностика которого была осуществлена на этапе гистологического исследования операционного материала.

**Ключевые слова:** экстрагонадные, внегонадные, герминативно-клеточные опухоли, опухоли средостения, патологическая анатомия.

**Вклад авторов.** Тищенко Г.В.: сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка содержания; Шалыга А.И.: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных; Тищенко И.А.: редактирование, обсуждение данных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Тищенко ГВ, Шалыга АИ, Тищенко ИА. Экстрагонадная медиастинальная герминативно-клеточная опухоль. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):144–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-18>

## Extragonadal mediastinal germ cell tumor

© Grigorii V. Tishchenko<sup>1</sup>, Alina I. Shalyga<sup>1</sup>, Iryna A. Tsishchanka<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Pathology Bureau, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

Extragonadal germ cell tumors (GCTs) are neoplasms that develop from germ cells and have a similar histopathological structure with the gonadal forms of GCTs, but are located outside the gonads. GCTs are the most common malignant neoplasms in men aged 15–35. From 1 to 5 % of malignant GCTs are of the extragonadal origin.

The work describes a clinical case of extragonadal mediastinal germ cell tumor, which was diagnosed at the stage of the histological examination of the surgical material.

**Key words:** extragonadal germ cell tumors, mediastinal tumors, pathologic anatomy.

**Author contributions.** Tishchenko G.V.: collection of material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking content; Shalyga A.I.: reviewing publications on the topic of the article, discussing data; Tsishchanka I.A.: editing, discussing data.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Tishchenko GV, Shalyga AI, Tsishchanka IA. Extragonadal mediastinal germ cell tumor. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):144–151. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-18>

## Введение

ГКО — группа гетерогенных новообразований, которые развиваются из герминативных или зародышевых клеток, главная структурная функция которых заключается в формировании морфологических элементов половых желез [1].

ГКО — самое распространенное злокачественное новообразование у мужчин в возрасте от 15 до 35 лет. Половые железы являются наиболее характерным местом возникновения этих опухолей, однако 1–5 % злокачественных ГКО имеют внегонадное происхождение [2].

Экстрагонадная герминативно-клеточная опухоль (ЭГГКО) по определению представляет собой новообразование из зародышевых клеток, имеющее аналогичное гистопатологическое строение с гонадными формами ГКО, но расположенное вне половых желез [3]. ЭГГКО обычно пролиферируют в местах расположения средней линии [4].

Согласно патоморфологической классификации опухолей ВОЗ от 2018 г., все ГКО, в том числе экстрагонадные формы, делятся на семиному и несеминоматозные опухоли половых клеток. Несеминоматозные ГКО, в свою очередь, включают следующие группы опухолей: опухоли желточного мешка, эмбриональные карциномы, хориокарциномы, тератомы с различной степенью злокачественного потенциала (зрелая тератома, незрелая, со злокачественной трансформацией), а также нетератоматозные смешанные ГКО [4, 5].

Наиболее широко распространенная теория онкогенеза ГКО была предложена еще в 1965 г. Она известна как «теория половых клеток» и предполагала, что злокачественный потенциал внегонадных половых клеток определяется злокачественной трансформацией эмбриональных предшественников взрослых гамет во время эмбрионального развития [2, 6].

Дифференциальная диагностика между ЭГГКО и метастатическим поражением ГКО из половых желез на практике может быть затруднительна. Так, например, крайне сложно отличить внегонадные опухоли от метастатических опухолей, при которых морфологически определяется регресс первичной опухоли со склерозированием или инфарктированием опухолевой ткани в яичках. Гистоморфологическая картина ЭГГКО аналогична таковой при гонадных опухолях, соответственно для постановки правильного диагноза иммуногистохимическое исследование малоинформативно и намного более

информативным является определение уровня опухолевых маркеров в крови [5].

Так, онкомаркеры сывороточного  $\alpha$ -фетопротеина и/или  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека повышены при внегонадных несеминоматозных опухолях зародышевых клеток. Эти опухолевые маркеры предоставляют как диагностическую, так и прогностическую информацию о течении заболевания [7].

Следует помнить, что при наличии у молодого пациента низкодифференцированной опухоли, локализуемой забрюшинно или в переднем средостении, врач всегда должен в первую очередь исключить диагноз ЭГГКО [5].

При использовании иммуногистохимического метода окрашивания гистологических срезов экспрессия опухолевых маркеров  $\alpha$ -фетопротеина (AFP),  $\beta$ -хорионического гонадотропина ( $\beta$ -HCG) и АДГ идентична как в первичных опухолях половых клеток гонад, так и при ЭГГКО [3].

Еще одним достоверным методом диагностики ГКО первичного гонадного и внегонадного происхождения в патогистологических лабораториях является цитогенетическое исследование, где в 100 % случаях обнаруживается увеличенное количество копий хромосомы 12p или одна или несколько копий i(12p), или тандемные дубликации 12p in situ, или транспонированные в другое место генома [8, 9].

Наиболее частой локализацией ЭГГКО является средостение (50–70 %), затем забрюшинное пространство (30–40 %), шишковидная железа (5 %) и крестцово-копчиковая область (менее 5 %) [5].

ЭГГКО могут вызывать широкий спектр клинических проявлений. Так, у пациентов с опухолями зародышевых клеток средостения могут наблюдаться следующие симптомы (в порядке убывания): боль в груди (39 %), одышка (29 %), кашель (22 %), снижение веса (19 %), синдром верхней полой вены (12 %), тошнота (6 %), лихорадка (6 %), постобструктивная пневмония, ночная потливость, дисфагия, боль в плече или руке, паралич головных связок, охриплость [7].

Первичные ЭГГКО средостения относятся к редким опухолям данной локализации и насчитывают от 2 до 6 % всех новообразований средостения, при этом от 5 до 13 % из них являются злокачественными. Опухоли возникают с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, однако злокачественные вари-



анты ЭГГКО встречаются намного чаще среди мужчин 20–40 лет [5].

На компьютерной томографии ЭГГКО представляют собой объемные, дольчатые, однородные образования, чаще в переднем средостении. Хотя инвазия в соседние органы встречается редко, можно увидеть метастазы в регионарные лимфатические узлы и кости. Кальцификации наблюдаются редко. Несеминозные опухоли зародышевых клеток средостения проявляются как нерегулярные новообразования в переднем средостении, часто с обширными центральными гетерогенными областями низкой аттенюации, вызванными некрозом, кровоизлиянием и/или образованием кист. Могут возникнуть поражение соседних органов и метастазы в регионарные лимфатические узлы, а также в отдаленные участки. При рентгенографии грудной клетки выявляются признаки увеличения средостения, а также поражение соседних органов [10].

Лечение ГКО определяется локализацией и гистологическим типом первичной опухоли. Семиомы очень чувствительны к химиотерапии и лучевой терапии. Несеминозные ГКО менее чувствительны к химиотерапии и лучевой терапии и могут потребовать хирургического вмешательства для удаления остаточной массы после химиотерапии [7].

### Цель исследования

Описать особенности клинического течения, морфологической диагностики и дифференциальной диагностики экстрагрудной медиастинальной герминативно-клеточной опухоли на основании случая из собственной клинической практики.

### Материалы и методы

Клинические данные брались из медицинской карты стационарного пациента. Для морфологического исследования операционный материал подвергался стандартной процедуре гистологической обработки. Проводилась дегидратация препаратов, после чего их заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином и реактивом Шиффа с йодной кислотой (ШИК-реакция). Изучение микропрепаратов проводилось с помощью световой микроскопии на микроскопе Leica DM2500.

### Результаты и обсуждение

Пациент П., 1987 г. р., обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами

на слабость и умеренную одышку. Через три дня после вышеуказанных общесоматических проявлений отмечен подъем температуры до 38,5 °С. Госпитализирован в пульмонологическое отделение.

Была проведена рентгенография органов грудной клетки (ОГК): затемнение более 2/3 левого легочного поля, жидкость в плевральной полости до уровня заднего отрезка 2-го ребра. Средостение смещено вправо. Заключение рентгенографии ОГК: R-картина левостороннего гидроторакса.

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОГК: в верхней и нижней долях левого легкого субплеврально и перибронхиально определяются участки консолидации и уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различной протяженности, на фоне некоторых из них отмечаются ретикулярные изменения, в верхней доле правого легкого (S3) — единичный, небольших размеров участок плотности «матового стекла». Площадь поражения правого легкого до 5 %, левого — около 70 %. В правом легком единичные кальцинаты до 2,5 мм в диаметре. В S5 средней доли справа единичный субплевральный очаг около 7 мм в диаметре. Справа корень структурен, бронхи свободно проходимы. Синусы справа свободные. В плевральной полости слева около 1260 мл неоднородного жидкостного содержимого (25–32 HU) со слабогиперденсивными включениями небольших размеров (вероятно, геморрагическое содержимое), установлена дренажная трубка. Прилежащая легочная ткань подавлена. Средостение срединно. Сердце и магистральные сосуды типично расположены. В полости перикарда небольшое количество жидкости толщиной до 10 мм. Лимфоузлы средостения с признаками гиперплазии. Костно-деструктивных изменений на всем уровне сканирования не определяется. Заключение МСКТ ОГК: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии (вероятно, вирусной этиологии). Левосторонний гидроторакс.

Экспресс-тест на COVID-19: IgG (–), IgM (–). РНК коронавируса SARS-CoV-2 при ПЦР не выявлена.

Общий анализ крови при поступлении в стационар: эритроциты —  $4,18 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин — 98 г/л; лейкоциты —  $10,52 \times 10^9/л$ ; палочкоядерные нейтрофилы — 12 %; сегментоядерные нейтрофилы — 58 %; лимфоциты — 24 %; моноциты — 6 %; СОЭ — 45 мм/ч.

Биохимический анализ крови при поступлении в стационар: билирубин общий — 11,6 мкмоль/л; мочеви́на — 3,34 ммоль/л; креатинин — 82,0 мкмоль/л; общий белок — 56,7 г/л; АСТ — 34 ед/л; АЛТ — 49 ед/л; К — 4,8 ммоль/л; Na — 140 ммоль/л; Cl — 106 ммоль/л; лактатдегидрогеназа — 1091 ед/л; С-реактивный белок — 161,5 мг/л.

Общий анализ мочи при поступлении в стационар: удельный вес — 1022 г/л; сахар — нет; белок — нет; эпителий — 2–4 в поле зрения; лейкоциты — 4–5 в поле зрения; эритроциты — 0–1 в поле зрения; слизь (+++).

Проведен консилиум, где был выставлен диагноз: «Двусторонняя полисегментарная пневмония, гидроторакс слева».

Было выполнено оперативное вмешательство: дренирование левой плевральной полости по Бюлау.

Исследование плевральной жидкости: цвет — красный; проба Ривальта — положительная; белок — 51,5 г/л; эритроциты — густо покрывают все поля зрения.

Исходя из вышеуказанных исследований и клинической картины был выставлен диагноз: «Свернувшийся гемоторакс слева. Двусторонняя полисегментарная пневмония».

Переведен в хирургическое отделение, где пациенту были выполнены торакотомия слева, биопсия образования плевры, удале-

ние свернувшегося гемоторакса: Переднебоковая торакотомия слева в пятом межреберье. При ревизии париетальной плевры по задней поверхности грудной клетки определяется образование мягко-эластической консистенции 10 × 10 см, врастающее в нижнюю долю левого легкого и диафрагму. Удаление свернувшегося гемоторакса 1500 мл и биопсия образования плевры. Контроль на гемостаз.

После оперативного вмешательства была проведена рентгенография и компьютерная томография (КТ) ОГК.

Рентгенография ОГК: в левой плевральной полости дренажная трубка (дистальный конец расположен апикально). Субтотально, неоднородно затенена левая половина грудной клетки за счет выраженных интерстициальных изменений в средних отделах, инфильтративных — в нижних, на фоне которых паракардиально выявляется нечеткий фокус затенения. В плевральной полости слева свободная жидкость с затеком в задние отделы главной междолевой щели. Левый корень бесструктурен. Левый купол диафрагмы не дифференцируется, наружный синус затенен. В правом гемитораксе — без инфильтративных теней. Заключение: Левосторонняя полисегментарная пневмония. Левосторонний плевральный выпот (рисунок 1).



Рисунок 1. Рентгенография ОГК. Затемнение более двух третей левого легочного поля  
Figure 1. Chest X-ray. Darkening of more than two-thirds of the left pulmonary field

КТ ОГК: состояние после дренирования левой плевральной полости — первый дренаж установлен проксимальным отделом на уровне 6–7-го межреберья плотно к пери-

кардиальной жировой клетчатке (отмечается резкая тяжесть жировой ткани слева с восходящим ходом до уровня парааортальной клетчатки); второй дренаж проксималь-

ным отделом слева установлен на уровне 9–10-го межреберья в зону апневматоза S8 сегмента. В правом легком: плотный очаг в S4 сегменте до 10 мм. Единичная воздушная булла в S6 до 8 мм. В левом легком: неоднородная жидкость в левом легком субтотально — размером до 140 мм, с затеком по косящей щели, размером до 37 мм. Нижняя доля легкого тотально коллабирована. Мелкие воздушные фрагменты в нижнебазальных отделах жидкости. Просвет трахеи не изменен. Стенки бронхов утолщены в язычковых сегментах слева. Средостение не расширено, незначительно смещено вправо, резко тя-

жиста жировая клетчатка слева. Структуры средостения дифференцируются хорошо, денситометрические показатели клетчатки не изменены. Признаки реактивной лимфоаденопатии парааортальной области слева, средний размер ЛУ до 15 мм (короткий размер). Костных деструктивных изменений не выявлено. Заключение КТ: КТ-картина левостороннего гемоторакса. Состояние после оперативного вмешательства. Ателектаз нижней доли левого легкого. Признаки реактивного медиастинита, лимфоаденопатии ВГАУ слева (рисунок 2).

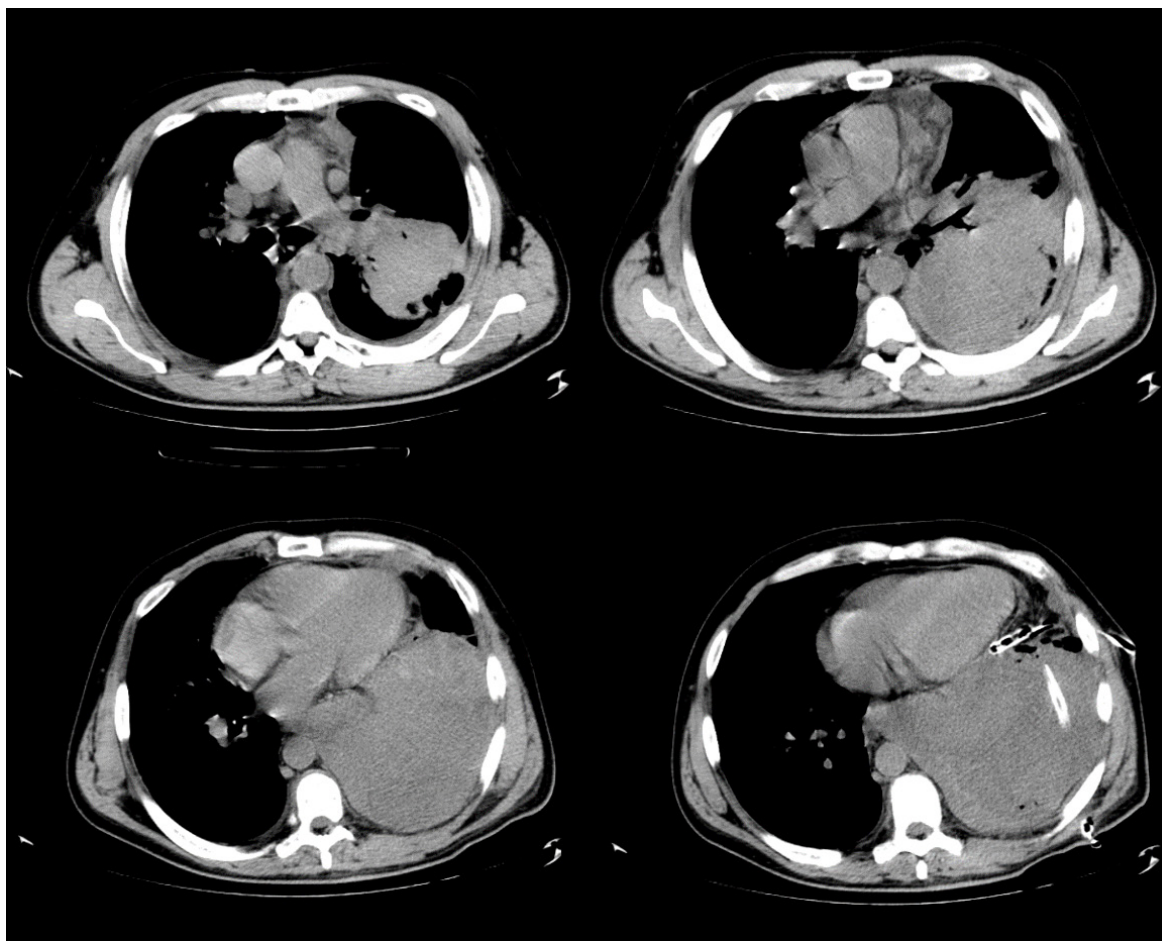


Рисунок 2. МСКТ ОГК. На разноуровневых КТ-сканах визуализация нарастания объема поражения  
 Figure 2. Multislice computed tomography of the chest. The multilevel CT scans visualize the increase in the volume of the lesion

Макропрепарат для гистологического исследования: фрагменты серо-красной ткани с очагами белесовато-серого цвета, мягкой консистенции. Диагноз: «Мезотелиома плевры? Свернувшийся гемоторакс слева».

Макроскопическое описание препарата: фрагменты ткани серо-красного цвета, кожистого вида, с участками белесоватого

цвета, до 3,5 см в наибольшем измерении, мягко-эластической консистенции.

Микроскопическое описание гистологического препарата: в присланном материале опухолевая ткань с наличием микрокистозного, ретикулярного, солидного и периваскулярного паттерна роста, проявившегося в виде многочисленных телец Шил-



лера — Дюваля, что характерно для опухоли эндодермального синуса. Опухолевые клетки с выраженным полиморфизмом, высоким митотическим индексом с большим количеством патологических митозов. В отдельных клетках интрацеллюлярно определялись зо-

зинофильные ШИК-положительные включения. Среди опухолевой ткани определяют кровоизлияния, очаги геморрагического пропитывания, обширные поля «географических» некрозов, с гнойно-некротическим детритом и примесью нейтрофилов.

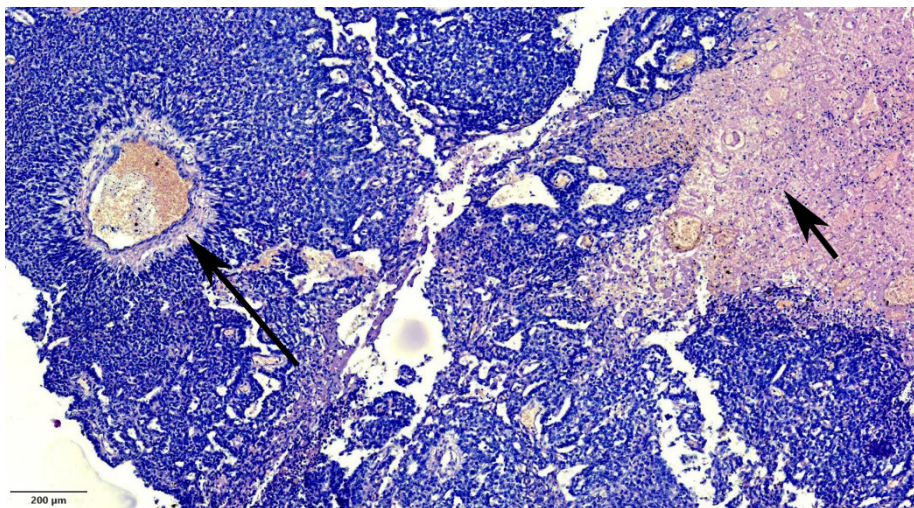


Рисунок 3. Тельце Шиллера — Дюваля (длинная стрелка). Некроз (короткая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином

Увеличение: × 80

Figure 3. Schiller-Duval body (long arrow). Necrosis (short arrow). Hematoxylin and eosin staining  
Magnification: ×80

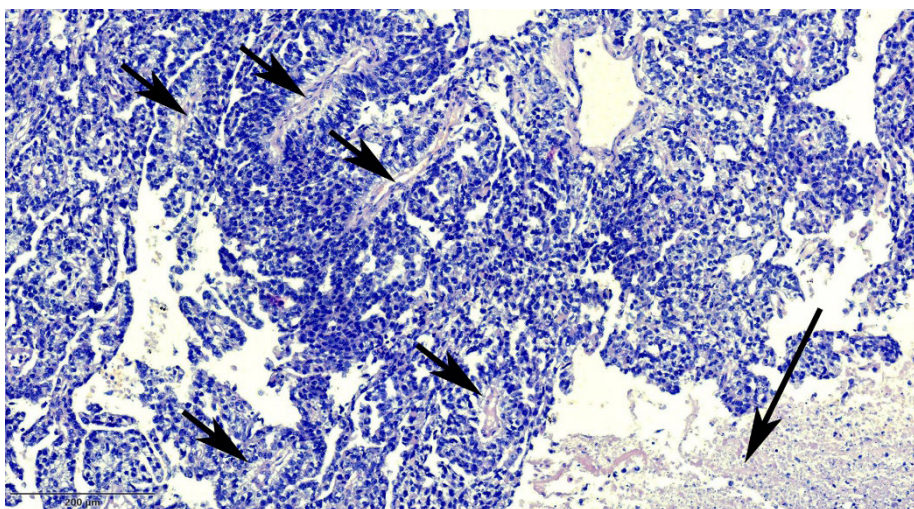


Рисунок 4. Гнойно-некротический детрит с примесью нейтрофилов (длинная стрелка). Множественные тельца Шиллера — Дюваля (короткие стрелки). Окраска гематоксилином и эозином

Увеличение: × 150

Figure 4. Purulent-necrotic detritus with an admixture of neutrophils (long arrows). Multiple Schiller-Duval bodies (short arrows). Hematoxylin and eosin staining  
Magnification: ×150

На этапе гистологического исследования дифференциальная диагностика проводилась со злокачественной мезотелиомой, а также другими злокачественными опухоля-

ми средостения, которые развились de novo или имели метастатический характер происхождения.



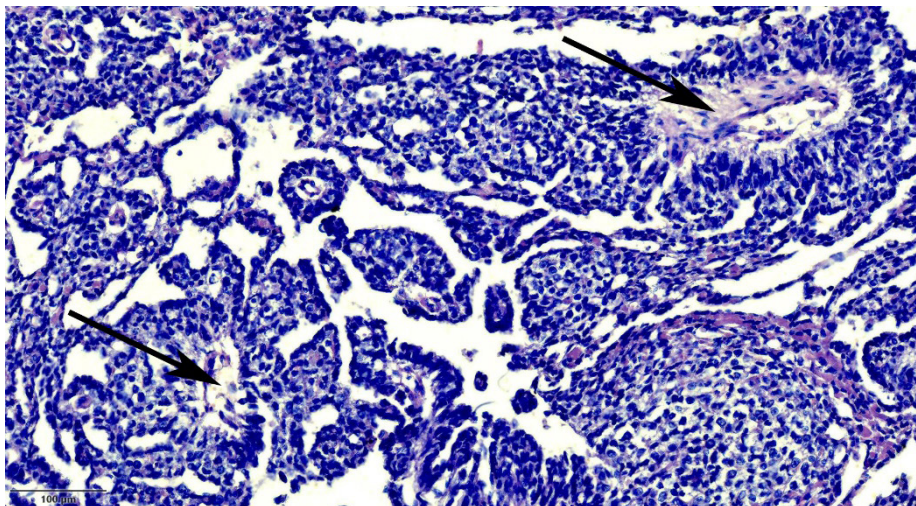


Рисунок 5. Тельца Шиллера — Дюваля (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином  
Увеличение: × 200  
Figure 5. Schiller-Duval bodies (arrows). Hematoxylin and eosin staining  
Magnification: × 200

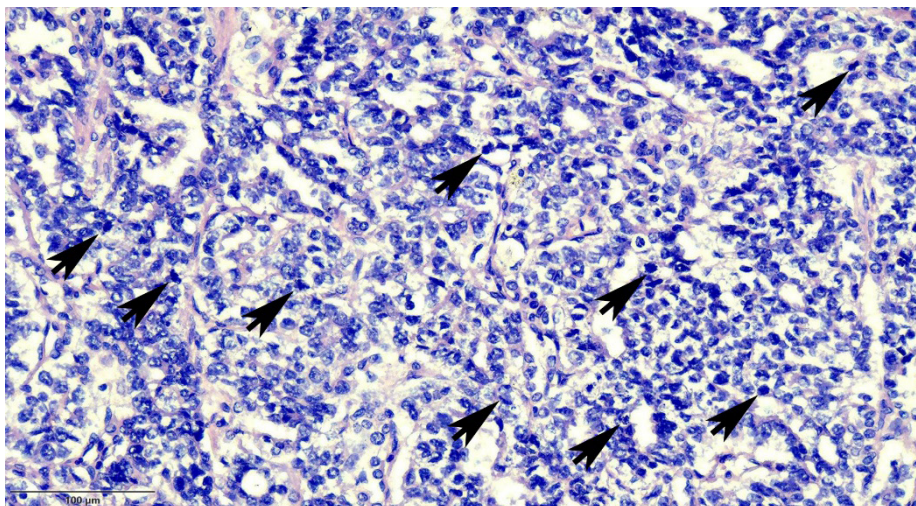


Рисунок 6. Выраженный клеточный полиморфизм. Множественные патологические митозы (стрелки).  
Окраска гематоксилином и эозином  
Увеличение: × 300  
Figure 6. Marked cellular polymorphism. Multiple pathological mitoses (arrows).  
Hematoxylin and eosin staining  
Magnification: × 300

Положительное иммуногистохимическое окрашивание на α-фетопротеин (AFP) характеризовалось очаговой гранулярной цитоплазматической экспрессией в опухолевых клетках.

На основании вышеуказанных данных, а также с учетом отсутствия клинических данных о наличии у данного пациента гонадной формы ГКО был сформулирован патоморфологический диагноз: «9071/3 Экстрагонадная медиастинальная герминативно-клеточная опухоль с множественными тельцами Шиллера — Дюваля, с массивными некрозами».

## Заключение

Современные подходы к диагностике и лечению ЭГГКО могут обеспечить высокие показатели долгосрочной выживаемости и даже полного излечения пациентов.

Описанный клинический случай подтвердил важность морфологической диагностики для постановки диагноза, а также безальтернативность междисциплинарного подхода и преемственности клинических данных между патологом и хирургом в повседневной работе.

## Список литературы

1. Имянитов ЕН. Эпидемиология и биология герминогенных опухолей. *Практическая онкология*. 2006;7(1):1-5.
2. De Felici M, Klinger FG, Campolo F, Balistreri CR, Barchi M, Dolci S. To Be or Not to Be a Germ Cell: The Extragenital Germ Cell Tumor Paradigm. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan;22(11):5982. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115982>
3. Schmoll HJ. Extragenital germ cell tumors. *Annals of Oncology*. 2002 Oct 1;13(4):265-272. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf669>
4. Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Panarese I, Zito Marino F, Rossetti S, Chieffi P, Accardo M, Facchini G, Franco R. Extragenital germ cell tumors: not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features. *Cancer medicine*. 2019 Nov;8(16):6832-6840. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2195>
5. Клименко ВН. Внегонадные герминогенные опухоли. *Практическая онкология*. 2006;7(1):63-68.
6. Teilum G. Classification of endodermal sinus tumour (mesoblastoma vitellinum) and so-called "embryonal carcinoma" of the ovary. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965 Sep;64(4):407-429. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.4.407>
7. Albany C, Einhorn LH. Extragenital germ cell tumors: clinical presentation and management. *Current opinion in oncology*. 2013 May 1;25(3):261-265. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835f085d>
8. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, Motzer RJ, Reuter VE, Chaganti RS. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Mar 2;86(5):349-355. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/86.5.349>
9. Chaganti RS, Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Research*. 2000 Mar 15;60(6):1475-1482.
10. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. From the archives of the AFIP. Mediastinal germ cell tumors: radiologic and pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1992 Sep;12(5):1013-1030. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiographics.12.5.1326777>

## References

1. Imyanitov EN. Epidemiology and biology of germ cell tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006;7(1):1-5. (in Russ.).
2. De Felici M, Klinger FG, Campolo F, Balistreri CR, Barchi M, Dolci S. To Be or Not to Be a Germ Cell: The Extragenital Germ Cell Tumor Paradigm. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan;22(11):5982. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115982>
3. Schmoll HJ. Extragenital germ cell tumors. *Annals of Oncology*. 2002 Oct 1;13(4):265-272. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf669>
4. Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Panarese I, Zito Marino F, Rossetti S, Chieffi P, Accardo M, Facchini G, Franco R. Extragenital germ cell tumors: not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features. *Cancer medicine*. 2019 Nov;8(16):6832-6840. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2195>
5. Клименко ВН. Extragenital germ cell tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006;7(1):63-68. (in Russ.).
6. Teilum G. Classification of endodermal sinus tumour (mesoblastoma vitellinum) and so-called "embryonal carcinoma" of the ovary. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965 Sep;64(4):407-429. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.4.407>
7. Albany C, Einhorn LH. Extragenital germ cell tumors: clinical presentation and management. *Current opinion in oncology*. 2013 May 1;25(3):261-265. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835f085d>
8. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, Motzer RJ, Reuter VE, Chaganti RS. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Mar 2;86(5):349-355. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/86.5.349>
9. Chaganti RS, Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Research*. 2000 Mar 15;60(6):1475-1482.
10. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. From the archives of the AFIP. Mediastinal germ cell tumors: radiologic and pathologic correlation. *RadioGraphics*. 1992 Sep;12(5):1013-1030. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiographics.12.5.1326777>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Тищенко Григорий Витальевич**, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3405-7668>

e-mail: [dr.gregory.t@gmail.com](mailto:dr.gregory.t@gmail.com)

**Шалыга Аллина Игоревна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1089-0911>

e-mail: [alinashalyha@rambler.ru](mailto:alinashalyha@rambler.ru)

**Тищенко Ирина Александровна**, врач-патологоанатом, ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4030-0668>

e-mail: [irina.tishchenko0905@gmail.com](mailto:irina.tishchenko0905@gmail.com)

**Grigorii V. Tishchenko**, PhD (Med), Assistant Lecturer at the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3405-7668>

e-mail: [dr.gregory.t@gmail.com](mailto:dr.gregory.t@gmail.com)

**Alina I. Shalyga**, Assistant Lecturer at the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1089-0911>

e-mail: [alinashalyha@rambler.ru](mailto:alinashalyha@rambler.ru)

**Iryna A. Tsishchanka**, pathologist, Gomel Regional Clinical Pathology Bureau

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4030-0668>

e-mail: [irina.tishchenko0905@gmail.com](mailto:irina.tishchenko0905@gmail.com)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Тищенко Григорий Витальевич**

e-mail: [dr.gregory.t@gmail.com](mailto:dr.gregory.t@gmail.com)

**Grigorii V. Tishchenko**

e-mail: [dr.gregory.t@gmail.com](mailto:dr.gregory.t@gmail.com)

Received / Поступила в редакцию 08.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021





## Осложненная аневризмальная костная киста околоносовых пазух у ребенка 9 лет

© Е. С. Ядченко, И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, А. В. Новик

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Проанализировать редкий клинический случай аневризмальной костной кисты (АКК) околоносовых пазух у пациента 9 лет.

**Материалы и методы.** Изучены данные анамнеза, методы диагностики и лечения, содержащиеся в медицинской карте стационарного пациента. Проводился также осмотр пациента и клиническое наблюдение в процессе обследования и лечения.

**Результаты.** Окончательный диагноз АКК околоносовых пазух у пациента 9 лет был поставлен после получения результатов проведенных клинических и морфологических исследований. Новообразование было удалено хирургическим путем. Через 1 год после операции МРТ-исследование показало отсутствие рецидива. Ребенок чувствует себя удовлетворительно.

**Заключение.** Для постановки диагноза АКК требуется гистологическое исследование опухоли, включающее использование методов иммуногистохимии.

**Ключевые слова:** новообразование, околоносовые пазухи, аневризмальная костная киста.

**Вклад авторов.** Ядченко Е.С., Новик А.В.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала; Ядченко Е.С., Шляга И.Д., Редько Д.Д.: обсуждение данных, проверка критически важного содержания, редактирование; Шляга И.Д.: утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Ядченко ЕС, Шляга ИД, Редько ДД, Новик АВ. Осложненная аневризмальная костная киста околоносовых пазух у ребенка 9 лет. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):152–158. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-19>

## Complicated aneurysmal bone cyst of the paranasal sinuses in a 9-year-old child

© Ekaterina S. Yadchenko, Irina D. Shlyaga,  
Dzmitry D. Radzko, Andrei V. Novik

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective.** To analyze a rare clinical case of the aneurysmal bone cyst (ABC) of the paranasal sinuses in a 9-year-old patient.

**Materials and methods.** We studied the data of the anamnesis, diagnostic and treatment methods contained in the medical history of the inpatient. We examined the patient and kept her under clinical observation during the process of the examination and treatment.

**Results.** The final diagnosis of the ABC of the paranasal sinuses in the 9-year-old patient was verified after the obtaining of the results of the performed clinical and morphological studies. The neoplasm was surgically removed. One year after the surgery, the MRI investigation showed no relapse. The child is in a fair condition.

**Conclusion.** To diagnose an ABC, it is required to perform a histological examination of the tumor including the use of immunohistochemical methods.

**Keywords:** neoplasm, paranasal sinuses, aneurysmal bone cyst.

**Author contributions.** Yadchenko E.S., Novik A.V.: concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, collection of material; Yadchenko E.S., Shlyaga I.D., Radzko D.D.: discussion of data, verification of critical content, editing; Shlyaga I.D.: approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Yadchenko ES, Shlyaga ID, Radzko DD, Novik AV. Complicated aneurysmal bone cyst of the paranasal sinuses in a 9-year-old child. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):152–158. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-19>

## Введение

АКК — это редко встречающееся, остеогенное доброкачественное опухолеподобное поражение костей неясной этиологии, состоящее из многочисленных сосудистых пространств, заполненных кровью, в основном встречается у детей (80 % пациентов с АКК — это лица моложе 20 лет), преимущественно девочек (65 %). Вариант АКК — гигантоклеточная репаративная гранулема встречается в трубчатых костях верхних и нижних конечностей, а также костях черепа, преимущественно альвеолярного отростка нижней челюсти в виде деструкции кости округлой формы с четкими контурами, имеющая местнодеструктивный тип роста и рецидивирующее течение (от 11 до 31 %). Имеется несколько теорий этиопатогенеза АКК, одна из которых — результат гемодинамических расстройств под воздействием травмы или в результате интенсивного роста кости, также может быть генетически-обусловленный процесс. АКК может возникнуть как первично, так и осложняя течение других доброкачественных или злокачественных опухолей костей (вторичная АКК), подвергшихся кистозно-геморрагической трансформации. АКК включена в группу промежуточных (локально агрессивных) опухолей неопределенной неопластической природы. Ориентировочная заболеваемость — 0,15 на 1 млн человек (ВОЗ, 2013). Диагностика затруднена в связи с неспецифическими проявлениями. Точный диагноз устанавливается путем гистологического исследования новообразования. Лечение данной патологии хирургическое. Редко встречается спонтанная регрессия [1–8].

## Цель исследования

Проанализировать редкий клинический случай АКК околоносовых пазух у пациента 9 лет.

## Материалы и методы

Изучены данные анамнеза, методы диагностики и лечения, содержащиеся в ме-

дицинской карте стационарного пациента. Также проводился осмотр пациента и клиническое наблюдение в процессе обследования и лечения.

## Результаты и обсуждение

Пациент Я., девочка 9 лет, житель г. Речица, поступила по экстренным показаниям в оториноларингологическое отделение учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница» (УГОДКБ) в марте 2020 г. с подозрением на риносинусогенное орбитальное осложнение. При поступлении ребенок предъявлял жалобы на отсутствие носового дыхания через правую половину носа, периодические носовые кровотечения из правой половины носа, боль в области правого глаза, чувство давления, дискомфорт. Из анамнеза известно, что пациентка больна с октября 2019 г., когда впервые появилось затрудненное дыхание через правую половину носа, по поводу чего в течение нескольких месяцев лечилась амбулаторно и стационарно по месту жительства с диагнозом «Хронический полипозный риносинусит». Отмечалась незначительная положительная динамика: носовое дыхание улучшалось на некоторое время. Однако в марте 2020 г. появился экзофтальм справа, в связи с чем родители обратились к офтальмологу. После осмотра офтальмолога ребенок направлен в УГОДКБ с подозрением на орбитальное осложнение. Со слов родителей, травм головы и челюстно-лицевой области у ребенка не было.

При поступлении выполнено полное общеклиническое обследование: лабораторные показатели были в пределах возрастной нормы. Выполнялась оптическая риноскопия, при которой отмечено, что слизистая оболочка носовой полости бледная, несколько отечна, носовая перегородка смещена влево, нижняя носовая раковина и передний конец средней носовой раковины справа — без особенностей, на уровне средней носовой раковины справа визуализируется белесоватая ткань, выполняющая общий носовой



ход, слева дыхание затруднено, нижняя и средняя носовые раковины визуальны не изменены, оттеснены смещенной носовой перегородкой на уровне средней трети средней носовой раковины, в общем носовом ходе имелось скудное слизистое отделяемое. Носоглотка частично выполнена лимфоидной тканью, хоана справа заполнена белесоватой тканью, устье слуховой трубы слева не изменено, справа — не визуализируется. Со стороны других ЛОР-органов патологии выявлено не было.

Обследование офтальмолога показало: правый — экзофтальм, глазное яблоко смещено кнаружи, подвижность его сохранена, левый глаз — патологии не выявлено. Диски зрительных нервов светло-розовые, границы четкие, сосуды не изменены, сетчатка без

патологии. Неврологический осмотр патологии не выявил.

Выполнена компьютерная томография околоносовых пазух с контрастированием, ангиографией: в правой верхнечелюстной пазухе определялось массивное объемное образование неомогенной структуры, размерами 52 мм × 33 мм × 36 мм, которое деформировало прилежащие отделы костной системы, распространялось в полость носа до уровня хоан и на верхнюю челюсть с прорастанием его в альвеолярный отросток. Целостность нижней стенки правой орбиты была нарушена, патологические массы пролабирывали в ретробульбарную клетчатку, оттесняя глазное яблоко кнаружи. Также образование прорастало в ячейки решетчатой кости и клиновидные пазухи (рисунок 1).

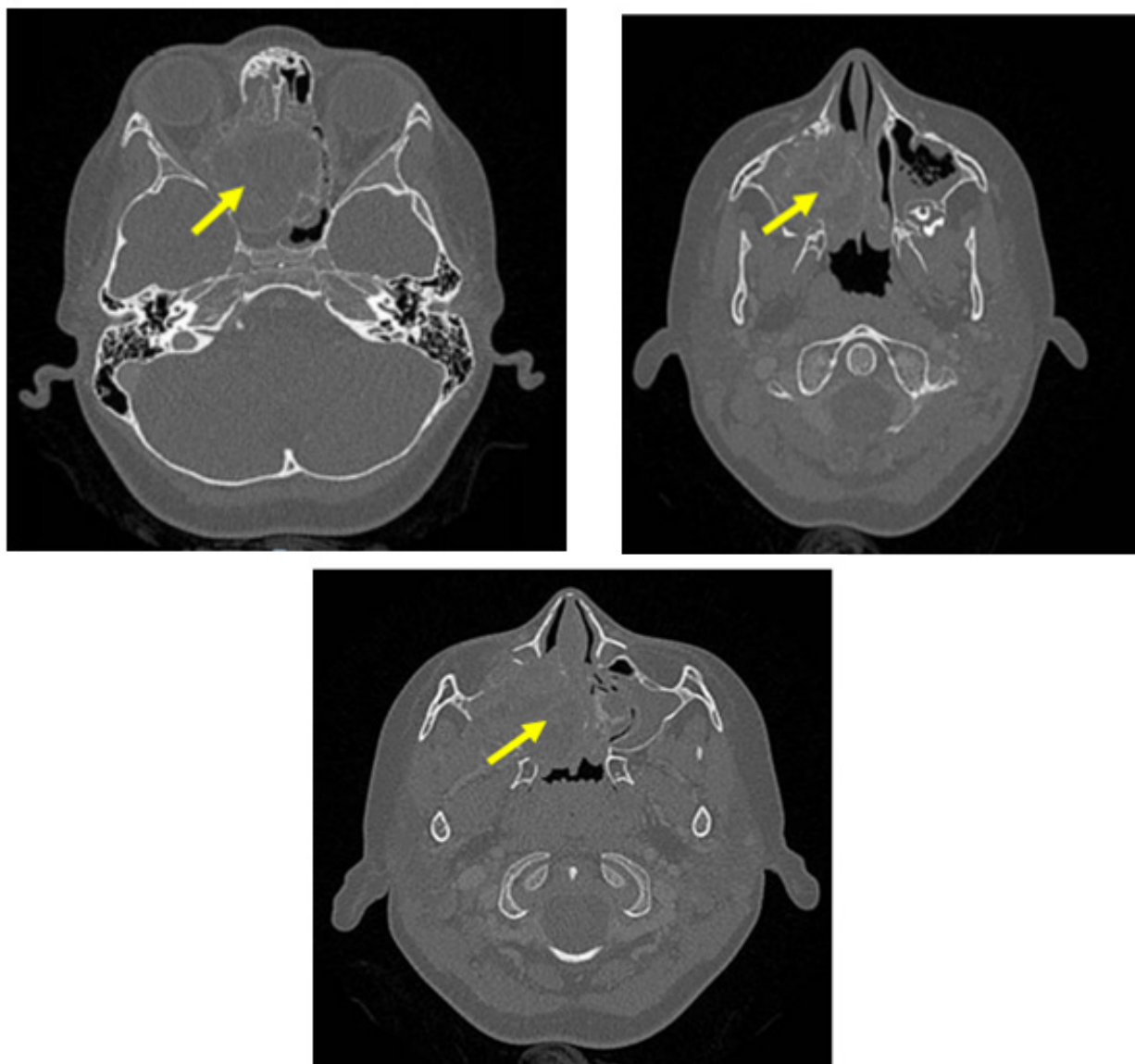


Рисунок 1. КТ-сканы околоносовых пазух пациента Я. (стрелками указаны очаги новообразования)  
 Figure 1. CT scans of the paranasal sinuses of the patient Ya. (the arrows indicate the foci of the neoplasm)

Кортикальная пластина клиновидной кости справа и решетчатая пластинка решетчатой кости были резко истончены и деформированы, оттеснены. Медиальная стенка левой верхнечелюстной пазухи деформирована образованием, инвагинирована в просвет пазухи. Слизистая оболочка пазухи подушкообразно утолщена. Правая лоб-

ная пазуха тотально заполнена гомогенным содержимым (рисунок 2). Глоточная миндалина гипертрофирована. При введении контрастного вещества визуализировалось гетерогенное новообразование, неравномерно накапливающее контрастное вещество: отмечались гиподенсные участки с наличием множественных септ.

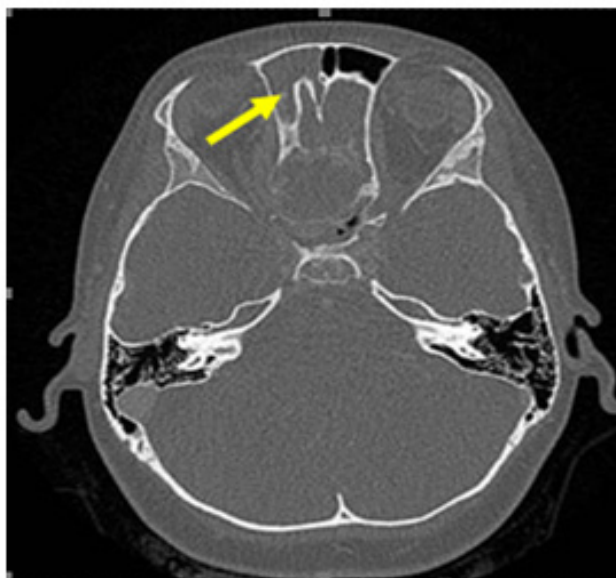


Рисунок 2. КТ-сканы околоносовых пазух пациента Я.  
(стрелкой указаны вторичные изменения правой лобной пазухи)  
Figure 2. CT scans of the paranasal sinuses of the patient Ya.  
(the arrow indicates secondary changes in the right frontal sinus)

Заключение: новообразование правой верхнечелюстной пазухи с множественной инвазией в прилежащие структуры. Нельзя исключить патологической сети сосудов в новообразовании. Вторичный левосторонний верхнечелюстной синусит. Вторичный правосторонний фронтальный синусит.

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи выявило шейную лимфаденопатию: визуализировались множественные передне-заднешейные лимфоузлы — справа до 16 мм, слева — до 18 мм. Лучевое исследование внутренних органов патологии не выявило.

Принимая во внимание клинические данные и данные КТ околоносовых пазух, было выполнено телемедицинское консультирование со специалистами ГУ «РНПЦ оториноларингологии» г. Минска, ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» г. Минска, в ходе которого с целью уточнения характера образования рекомендовано проведение биопсии в условиях ЛОР-отделения

УГОДКБ. В зависимости от результата гистологического исследования рекомендовано дальнейшее лечение в соответствующем учреждении здравоохранения IV уровня.

На 3-и сут от момента поступления в стационар пациенту проведена эндоскопическая синусотомия правой верхнечелюстной пазухи и решетчатого лабиринта справа с биопсией под общей многокомпонентной сбалансированной анестезией. В послеоперационном периоде проводилось стандартное послеоперационное противовоспалительное лечение.

В результате патогистологического исследования микропрепаратов обнаружены фрагменты, покрытые псевдомногослойным реснитчатым цилиндрическим эпителием с разрастанием в подлежащих слоях ткани, представленной клетками фибробластического ряда с округлыми или овальными светлыми ядрами, определяемыми фигурами митозов, образованием балок реактивного остеоида. Также имелись разбросанные

гигантские многоядерные клетки по типу остеокластов, очаги кровоизлияний и гемосидероза. Данная морфологическая картина соответствовала гигантоклеточной репаративной гранулеме.

Учитывая клинические и морфологические результаты, пациенту был выставлен клинический диагноз: «Гигантоклеточная репаративная гранулема решетчатой кости с распространением в правую клиновидную и верхнечелюстную пазухи, правую орбиту».

Учитывая возраст пациента, а также локализацию и степень распространенности патологического процесса, было рекомендовано дальнейшее хирургическое лечение в условиях ГУ «РНПЦ оториноларингологии» г. Минска.

В РНПЦ оториноларингологии г. Минска пациентке выполнена повторная биопсия новообразования под эндоскопическим контролем под общей анестезией. По данным патогистологического исследования у ребенка не исключалось наличие 2 процессов: АКК параназальных синусов справа и респираторной эпителиальной аденоматозной гамартомы справа. Учитывая клинико-лучевые и интраоперационные данные (периодическое носовое кровотечение во время нахождения в стационаре, кистозное образование с горизонтальными уровнями жидкости по данным МРТ, локализация, обширность поражения, местно-деструктивный рост, диффузное кровотечение во время

выполнения биопсии, наличие характерной гистологической картины), рекомендована консультация врача-эндокринолога с целью исключения гиперпаратиреоза и постоянное динамическое наблюдение.

Через 3 мес. при выполнении РКТ лицевого черепа и головного мозга с внутривенным контрастным усилением выявлена отрицательная динамика за счет увеличения объема и распространения процесса в переднюю черепную ямку. Проведен повторный консилиум морфологов, по результатам которого выставлен диагноз: «Аневризмальная костная киста решетчатой кости с распространением в правую клиновидную, верхнечелюстную пазухи и альвеолярный отросток верхней челюсти справа, правую орбиту, с тенденцией распространения в переднюю черепную ямку. Остеогенная саркома исключена». Учитывая вышеперечисленное, рекомендовано хирургическое лечение в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии». Через 5 мес. от первых проявлений заболевания пациенту было выполнено трансназальное удаление новообразования основания черепа. Гистологическая картина удаленного макропрепарата соответствовала аневризмальной костной кисте околоносовых пазух. Операция и послеоперационный период протекали без осложнений. Через 1 год после операции МРТ-исследование показало отсутствие рецидива (рисунок 3). Ребенок чувствует себя удовлетворительно.

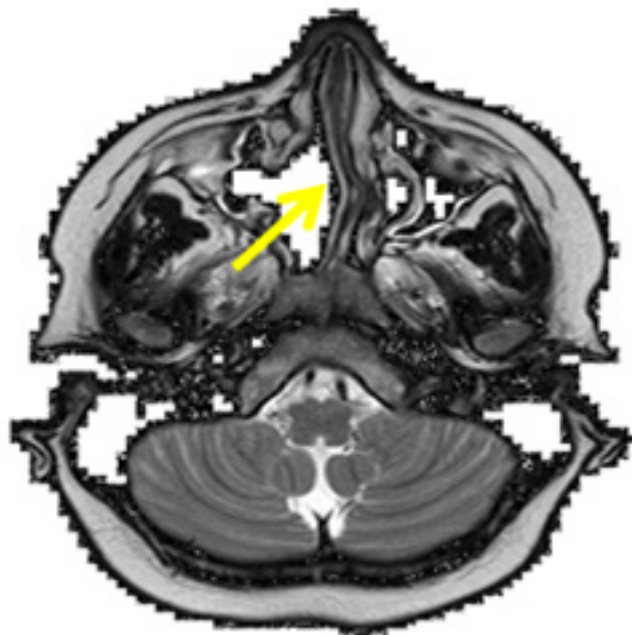


Рисунок 3. КТ-сканы околоносовых пазух пациента Я. (стрелкой указаны послеоперационные изменения)  
Figure 3. CT scans of the paranasal sinuses of the patient Ya. (the arrow indicates postoperative changes)



Визуализируются постоперационные дефекты стенок ячеек решетчатой кости справа, не визуализируется медиальная стенка верхнечелюстной пазухи, средняя носовая раковина справа. Нерезко выражена деформация нижней стенки правой орбиты.

## Заключение

Таким образом, при анализе данного клинического случая был выставлен редкий диагноз АКК околоносовых синусов, несмотря на то, что факт травмы как возможный этиологический фактор возникновения дан-

ной патологии отрицается. У близких родственников подобной патологии также не зафиксировано.

Данный клинический случай демонстрирует сложность постановки диагноза, поскольку клиничко-рентгенологическая и даже гистологическая картина может быть сходна с различными новообразованиями, в том числе злокачественными. В связи с этим в сомнительных случаях для верификации диагноза показано расширенное гистологическое исследование [9–11].

## Список литературы

1. Матчин АА. Наследственное проявления гигантоклеточной репаративной гранулемы в челюстно-лицевой области на примере клинического случая. В: *Фундаментальная наука в современной медицине – 2018: материалы дистанционной научно-практической конференции молодых учёных*; 2018, 02 февр; Минск.; Минск: БГУ; 2018:310-314. [дата обращения 2021 июнь 1]. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/20036?locale-attribute=en>
2. Ishinaga H, Otsu K, Mouri G, Takeuchi K. Aggressive giant cell reparative granuloma of the nasal cavity. *Case Rep Otolaryngol*. 2013;2013:690194. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/690194>
3. Seo ST, Kwon KR, Rha K-S, Kim S-H, Kim YM. Pediatric aggressive giant cell granuloma of nasal cavity. *Int J Surg Case Rep*. 2015;16:67-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.09.011>
4. Zhang Q, He Z, Wang G, Jiang H. Radiotherapy for recurrent central Giant cell granuloma: a case report. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-019-1336-7>
5. Jadu FM, Pharoah MJ, Lee L, Baker GI, Allidina A. Central giant cell granuloma of the mandibular condyle: a case report and review of the literature. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011 Jan;40(1):60-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr/85668294>
6. Jamil OA, Lechpammer M, Prasad S, Litvack Z, Dunn IF. Giant cell reparative granuloma of the sphenoid: Case report and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2012;3:140. DOI: <https://doi.org/10.1259/dmfr/85668294>
7. АуЛ ША, Бобылев АГ, Шогунбенков ТМ, Газев АМ, Осипова ЕА, Молькова АВ. Аневризальная костная киста: случай из практики. *Нейрохирургия*. 2018;20(4):52-60. DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2018-20-4-52-60>
8. Рогожин ДВ, Коновалов ДМ, Большаков НА, Таалаев АГ, Козлов АС, Кузин АС. Аневризальная костная киста у детей и подростков. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017;16(2):33-39. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-2-33-39>
9. Миненков ГО, Шалабаев БД. Роль компьютерной томографии в комплексной диагностике и обосновании хирургического вмешательства при гигантоклеточной опухоли челюстно-лицевой области. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;49(1):51-53. [дата обращения 2021 апрель 30]. Режим доступа: [http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj\\_2012\\_1\\_51-53.pdf](http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2012_1_51-53.pdf)
10. Дроздецкий АП, Овсянкин АВ, Кузьмина ЕС, Прохоров АН, Попов ЮС, Шаров ВА, и др. Собственный опыт применения костнопластических материалов при хирургическом лечении костных кист у детей. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;3(18):74-82. [дата обращения 2021 июнь 1]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sobstvennyy-opyt-primeneniya-kostnoplachesticheskikh-materialov-pri-hirurgicheskom-lechenii-kostnyh-kist-u-detej>
11. Садовникова ИВ, Копейкин ВН, Мелкумова МА. Особенности клинических проявлений и локализации солитарных и аневризальных костных кист у подростков. В: Сб. тр. Всероссийской науч.-практ. конф; 2017 30 ноября – 1 декабря; Санкт-Петербург; Санкт-Петербург; 2017:327-334. [ дата обращения 2021 июнь 1] Режим доступа: <https://conf.juventa-spb.info/admin/upload/files/cc24a3b3c9d363f544c68535ee394321.pdf>

## References

1. Matchin AA. Hereditary manifestations of giant cell reparative granuloma in the maxillofacial region on the example of a clinical. In: *Materialy distancionnoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchyonyh «Fundamental'naya nauka v sovremennoj medicine – 2018»*; 2018 02 Feb; Minsk.; Minsk: BSU; 2018:310-314. [date of access 2021 June 1]. Available from: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/20036?locale-attribute=en> (in Russ.).
2. Ishinaga H, Otsu K, Mouri G, Takeuchi K. Aggressive giant cell reparative granuloma of the nasal cavity. *Case Rep Otolaryngol*. 2013;2013:690194. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/690194>
3. Seo ST, Kwon KR, Rha K-S, Kim S-H, Kim YM. Pediatric aggressive giant cell granuloma of nasal cavity. *Int J Surg Case Rep*. 2015;16:67-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.09.011>
4. Zhang Q, He Z, Wang G, Jiang H. Radiotherapy for recurrent central Giant cell granuloma: a case report. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-019-1336-7>
5. Jadu FM, Pharoah MJ, Lee L, Baker GI, Allidina A. Central giant cell granuloma of the mandibular condyle: a case report and review of the literature. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011 Jan;40(1):60-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr/85668294>
6. Jamil OA, Lechpammer M, Prasad S, Litvack Z, Dunn IF. Giant cell reparative granuloma of the sphenoid: Case report and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2012;3:140. DOI: <https://doi.org/10.1259/dmfr/85668294>

7. Aul SA, Bobylev AG, Shogunbenkov TM, Gazeev AM, Osipova EA, Mol'kova AV. Aneurysmal bone cyst: a case report. *Russian journal of neurosurgery*. 2018;20(4):52-60. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2018-20-4-52-60>

8. Rogozhin DV, Konovalov DM, Bolshakov NA, Talalaev AG, Kozlov AS, Kuzin AS. Aneurysmal bone cyst in children and adolescents. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(2):33-39. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-2-33-39>

9. Minenkov GO, Shalabaev BD. Role of computed tomography in complex diagnostics and feasibility of surgery for giant cell maxillofacial tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;1(49):51-53. [date of access 2021 June 1]. Available from: [http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj\\_2012\\_1\\_51-53.pdf](http://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2012_1_51-53.pdf) (In Russ.).

10. Drozdetskiy AP, Ovsyankin AV, Kuzminova ES, Prokhorov AN, Popov YuS, Sharov VA, et al. Our experience of the use of osteoplastic materials in the surgical treatment of bone cysts in children. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2019;3(18):74-82. [date of access 2021 June 1]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/sobstvennyy-opyt-primeneniya-kostnoplachesticheskikh-materialov-pri-hirurgicheskom-lechenii-kostnyh-kist-u-detey> (In Russ.).

11. Sadovnikova IV, Kopeykin VN, Melkumova MA. Characteristics of clinical aspects and localizations of solitary and aneurysmal bone cysts in adolescents. In: *Coll. of works All-Russian scientific. -practice. conf; 2017 30 November – 1 December; St. Petersburg, 2017:327-334*. [date of access 2021 June 1] Available from: <https://conf.juventa-spb.info/admin/upload/files/cc24a3b3c9d363f544c68535ee394321.pdf> (In Russ.).

### Информация об авторах / Information about the authors

**Ядченко Екатерина Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7079-5839>  
e-mail: [yadchenko.e@tut.by](mailto:yadchenko.e@tut.by)

**Шляга Ирина Дмитриевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6849-2951>  
e-mail: [irina.shlyga@gmail.com](mailto:irina.shlyga@gmail.com)

**Редько Дмитрий Дмитриевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, проректор по лечебной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7706-9992>  
e-mail: [dmitriy.redko@gmail.com](mailto:dmitriy.redko@gmail.com)

**Новик Андрей Васильевич**, ассистент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5696-5798>  
e-mail: [novik1492@yandex.ru](mailto:novik1492@yandex.ru)

**Ekaterina S. Yadchenko**, PhD (Med), Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7079-5839>  
e-mail: [yadchenko.e@tut.by](mailto:yadchenko.e@tut.by)

**Irina D. Shlyaga**, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6849-2951>  
e-mail: [irina.shlyga@gmail.com](mailto:irina.shlyga@gmail.com)

**Dzmitry D. Radzko**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University.

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7706-9992>  
e-mail: [dmitriy.redko@gmail.com](mailto:dmitriy.redko@gmail.com)

**Andrei V. Novik**, Assistant Lecturer at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University.

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5696-5798>  
e-mail: [novik1492@yandex.ru](mailto:novik1492@yandex.ru)

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Ядченко Екатерина Сергеевна**  
e-mail: [yadchenko.e@tut.by](mailto:yadchenko.e@tut.by)

**Ekaterina S. Yadchenko**  
e-mail: [yadchenko.e@tut.by](mailto:yadchenko.e@tut.by)

Received / Поступила в редакцию 14.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021

УДК 575.116.4:601.4]:579

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-20>

## Опыт использования современных геномных технологий для изучения микроорганизмов и их сообществ

Е. В. Воропаев, И. О. Стома, Д. В. Тапальский

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Целью данной работы явился обзор основных результатов геномных исследований микроорганизмов и их сообществ, выполненных на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

**Материалы и методы.** Геномный, транскриптомный и метагеномный анализ микроорганизмов желудка и респираторного тракта.

**Результаты.** Проведен анализ возможностей современных платформ высокопроизводительного секвенирования ДНК, описаны собственные результаты использования геномного, транскриптомного и метагеномного анализа для изучения микробиоты у пациентов с различной патологией желудка и респираторного тракта.

**Заключение.** В ходе анализа полученных данных выявлены особенности структуры микробных сообществ желудка пациентов, инфицированных *H. pylori* с различной патологией желудка: долевое участие *H. pylori* в составе метагенома образцов, с различным формами рака желудка не превысило 25 %, гастрита — 6 %, язвы желудка — 1 %. При этом, минимальное количество *H. pylori* во всех случаях могло достигать 0,1 %. Выявлена значительная степень вариабельности *CagA* и *CagY* локусов *H. pylori*. В бактериальном микробиоме пациента с диагнозом «коронавирусная инфекция» установлено доминирование бактерий рода *Streptococcus* (36 %), в вирусном — SARS-CoV-2 составляет 59 % от общего количества вирусов в данном материале. При анализе 13 штаммов *Klebsiella pneumoniae* с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам установлена принадлежность изученных штаммов к пяти MLST-типам, три из которых относятся к группам высокого эпидемического риска.

**Ключевые слова:** высокопроизводительное секвенирование ДНК, метагеномный анализ, микрогеном желудка, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, респираторный микробиом, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2.

**Вклад авторов.** Воропаев Е.В., Стома И.О., Тапальский Д.В.: проведение поисково-аналитической работы и подготовка статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках НИР «Изучение молекулярно-генетических механизмов реализации инфекционного канцерогенного потенциала на модели заболеваний органов пищеварения, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» № ГР 20190388 от 29.03.2019 г. ГПНИ «Трансляционная медицина» подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки».

**Для цитирования.** Воропаев ЕВ, Стома ИО, Тапальский ДВ. Опыт использования современных молекулярно-генетических технологий для изучения структуры ДНК микроорганизмов, вирусов и их сообществ. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):159–167. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-20>

## Experience of using modern genomic technologies to study microorganisms and their communities

Evgenii V. Voropaev, Igor O. Stoma, Dmitry V. Tapalski

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** The aim of this work was to review the main results of genomic studies of microorganisms and their communities performed on the base of the Research Laboratory of Gomel State Medical University.

**Materials and methods.** Genomic, transcriptomic and metagenomic analysis of the microorganisms of the stomach and respiratory tract.



**Results.** The capabilities of modern next-generation sequencing platforms have been analyzed, and the authors' own results of the use of genomic, transcriptomic and metagenomic analysis of the microbiota in patients with various gastric and respiratory pathologies have been described.

**Conclusion.** The analysis of the obtained data has revealed peculiarities of the structure of the microbial communities of the stomach of the patients infected with *H. pylori* with different gastric pathology: the proportion participation of *H. pylori* in the metagenome of the samples with different forms of gastric cancer did not exceed 25 %, of gastritis — 6 %, of peptic ulcer — 1 %. At the same time, the minimal amount of *H. pylori* in all the cases could reach 0.1 %. A significant degree of CagA and CagY loci variability of *H. pylori* was detected. *Streptococcus* genus bacteria dominated (36 %) in the bacterial microbiome of a patient diagnosed with the coronavirus disease, and in the viral microbiome, SARS-CoV-2 constituted 59 % of the total number of viruses in the material. The analysis of 13 strains of *Klebsiella pneumoniae* with multiple and extreme resistance to antibiotics has found that the studied strains belong to five MLST-types, three of which are classified as high epidemic risk groups.

**Keywords:** next-generation DNA sequencing, metagenomic analysis, gastric microgenome, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, respiratory microbiome, coronavirus disease, SARS-CoV-2.

**Author contributions.** Voropaev E.V., Stoma I.O., Tapalski D.V.: search and analytical work and preparation of the article, editing and approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The work was performed within the framework of the research project “Study of the molecular and genetic mechanisms of the implementation of infectious carcinogenic potential on the model of digestive diseases associated with *Helicobacter pylori*” State Registration No. 20190388 dated 29.03.2019 State Research Program “Translational Medicine”, Subprogram 4.2 “Fundamental aspects of medical science”.

**For citation:** Voropaev EV, Stoma IO, Tapalsky DV. Experience of using modern genomic technologies to study microorganisms and their communities. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):159–167. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-20>

## Введение

Высокопроизводительное секвенирование или секвенирование нового поколения (NGS, от англ. Next generation sequence) представляет собой группу технологий установления первичной структуры нуклеиновых кислот, основанных на множественном параллельном анализе молекул ДНК или РНК [18]. Благодаря значительной производительности данного подхода и огромному массиву получаемых данных, NGS-технологии нашли широкое применение для решения широкого спектра вопросов, связанных с изучением различных биологических объектов, в том числе и человека. Так, в современной медицинской науке среди рассматриваемых проблем можно отметить полный анализ геномов этиологических агентов различных инфекционных заболеваний, установление значимых особенностей патогенеза широкого спектра патологии инфекционного и неинфекционного генеза, включая и онкологические заболевания, разработку высокоэффективных таргетных препаратов и методов лечения болезней, оценку наследственной предрасположенности формирования патофизиологических состояний [18]. Одним из наиболее результативных аспектов активного внедрения технологий высокопроизводительного секвенирования являются исследования

в области клинической микробиологии: от расшифровки структурно-функциональных особенностей геномов отдельных патогенных микроорганизмов до оценки микробных сообществ различных биотопов человека [1, 4, 11, 17]. Так, биоинформатический анализ данных, получаемых в результате проведения высокопроизводительного секвенирования как чистых культур, так и сообществ микроорганизмов, позволяет установить таксономическую принадлежность входящих в них видов, идентифицировать генетические детерминанты, ассоциированные с протеканием патогенетических процессов, а также оценить их функциональную активность, в том числе и антибиотикорезистентность, а в случае патосистем — идентифицировать различные виды молекулярно-физиологических aberrаций у организма-хозяина. Кроме того, применение NGS-технологий способствует развитию фундаментальных исследований в области изучения патогенеза инфекционных и неинфекционных заболеваний, включая разработку молекулярно-генетических основ персонализированной медицины [18].

Разработанные к настоящему времени технологии высокопроизводительного секвенирования отличаются между собой, как по используемым молекулярно-генетическим принципам их исполнения, так и по ряду ха-

рактических, отражающих их производительность, точность, информативность, стоимость за один анализ или в пересчете на единицу информации, что и обуславливает предпочтительность выбора того или иного подхода в зависимости от характера проводимых исследований и решаемых в их ходе задач [1].

### Цель исследования

Обзор основных направлений исследований и результатов, полученных с использованием различных подходов для геномного анализа микроорганизмов, а также их сообществ на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

### Материалы и методы

Для проведения исследований использовали геномный, транскриптомный и метаболомный анализ по методикам, описанным нами ранее [27, 28]. Аннотация последовательностей проводилась с помощью программного обеспечения PGAP NCBI [26].

### Результаты исследований

#### Установление структурно-функциональной организации геномов бактерий и вирусов

В качестве объекта исследования был выбран изолят *Helicobacter pylori* HP42K, полученный из атрофического очага слизистой оболочки антрального отдела желудка пациентки (48 лет) с диагнозом «эритематозная гиперпластическая антральная гастропатия». Проведенное секвенирование генома изолята *H. pylori* HP42K показало, что его размер составляет 1645783 нуклеотидных оснований (н.о.) и представляет собой среднее значение данного параметра, характерного для различных штаммов вида — 1,49–1,91 млн н.о. [18].

По результатам аннотации генома изолята *H. pylori* HP42K было идентифицировано 1590 генов, 1545 из которых имели открытую рамку считывания и кодировали различные типы полипептидов. Среди оставшихся генов 36 детерминировали тРНК, шесть — рРНК, один — транспортно-матричную РНК. Функция еще двух генов не была установлена.

Расположение белок-кодирующих генов в геноме изолята *H. pylori* HP42K носило дисперсный характер и в целом соответствовало структурно функциональной организации, установленной для данного вида. В то же время локализация ряда локусов отличалась от таковой, установленной для других штам-

мов *H. pylori*, что демонстрирует наличие процессов транслокации в геноме бактерии. Полученные результаты подтверждают выводы, сделанные рядом авторов, о возможности использования признака внутригеномного расположения локусов в качестве дополнительного диагностического критерия для генетической паспортизации и классификации изолятов бактерий.

Характер пространственного распределения генов тРНК носил кластерно-дисперсный характер: 25 локусов были сгруппированы в семь различающихся по размеру кластеров, а оставшиеся 11 были расположены по отдельности. Применительно к генам рРНК была выявлена выраженная внутривидовая консервативность — все гены (5S, 16S и 23S) были дублированы, единичные копии 23S РНК и 5S РНК группировались в два кластера, а единичные копии 16S располагались в геноме по отдельности. При этом расположение между кластерами 23S-5S относительно единичных копий 16S не являлось симметричным.

Функциональная принадлежность белок-кодирующих генов была разнообразной: 59 были ассоциированы с процессами биосинтеза аминокислот, 83 — с биосинтезом кофакторов, простетических групп и молекул-переносчиков, 303 — участвовали в формировании клеточной оболочки, 123 — относились к клеточным процессам, 34 — детерминировали процессы промежуточного метаболизма, 135 — были задействованы в энергетических реакциях процессы, 89 — контролировали обмен жирных кислот и фосфолипидов, 34 — детерминировали регуляторные белки, 124 — ассоциированы с процессами репликации ДНК, 14 и 295 — вовлечены в механизмы транскрипции и трансляции соответственно. Оставшиеся 353 локуса детерминировали различные структурно-функциональные полипептиды, а также участвовали в формировании факторов патогенности и вирулентности. Среди последних у изолята *H. pylori* HP42K клиническую значимость представляли гены цитотоксин-ассоциированного антигена (CagA) и вакуолизирующего цитотоксина (VacA). Ген CagA был расположен в островке патогенности CagPAI, а VacA находился отдельно в геноме. Кроме перечисленных генов, в геноме изолята *H. pylori* HP42K было идентифицировано более 20 кодирующих регионов, относящихся к процессам анаболизма липополисахаридов, формирующих наружную мембрану клеточной стенки и вовлеченных

в механизмы адгезии патогена к цитоплазматической мембране клеток слизистой желудка. Также среди идентифицированных факторов вирулентности были аннотированы гены системы утилизации железа (*fecA*, *exbB*, *exbD*, *frnB* и др.), регуляции, синтеза и сборки элементов жгутиков (*flaA*, *flaB*, *flg*, *flh* и др.) и др.

Кроме полноценных кодирующих последовательностей, в геноме изолята *H. pylori* HP42K было выявлено 108 псевдогенов, происхождение большей части которых было связано с делециями/инсерциями, приводящих к смещению рамки считывания, последующему перераспределению структуры триплетов и образованию стоп-кодонов. Для 24 локусов были идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), определяющие формирование стоп-кодонов, а 14 и 12 локусов представляли собой результаты фрагментации или комплексных аббераций, соответственно.

Внехромосомные элементы были представлены двумя плазмидами [21] размером 10 013 н.о и 2 658 н.о. В плазмиде большего размера было идентифицировано 13 генов, имеющих открытые рамки считывания, в меньшей — два, оба из которых кодировали полипептиды. Функционально плазмидные полипептиды представляли собой транспозазы, токсины, антитоксины, инициаторы репликации и др. При этом следует отметить, что некоторые элементы большей плазмиды были идентифицированы и в геномной ДНК, что указывает на возможность ее нахождения как в автономном, так и интегрированном состоянии.

Еще одним объектом исследований было изучение структурно-функциональной организации генома изолята 724 Gomel Belarus/2021 коронавируса SARS-CoV-2 [8, 10]. Проведенное секвенирование генома изолята вируса показало, что его размер составляет 29879 н.о. Не смотря на наличие полиморфизма в первичной структуре нуклеиновой кислоты (по отношению к изолятам, представленным в международных базах данных), определяемого как делетированными участками (9 и 15 п.о.) в ORF1ab и ORF7b соответственно, так и расположенными дисперсно по всему геному заменами, структурно-функциональная организация генома изолята 724 Gomel Belarus/2021 коронавируса SARS-CoV-2 была сходной с описанным референсным изолятом Wuhan-Hu-1. Геном SARS-CoV-2 представлял собой одноцепочечную (+)-цепь РНК, содержащую

12 функциональных открытых рамок считывания. Последовательное расположение генов (с установленной функцией) в рамке считывания являлось следующим: репликаза, протеазы (1a – 1b) и основные белки S, E, M и N. Наибольший размер имела первая открытая рамка считывания ORF1ab (21281 н.о.), кодирующая полипептид, состоящий из множества структурных и функциональных белков. Еще одной особенностью открытой рамки считывания ORF1ab, являлся тот факт, что она функционально (применительно к процессам трансляции) разделена на два фрагмента, непрерывная реализация генетической информации с которых возможна лишь в случае активизации механизма сдвига молекулы РНК на один нуклеотид в ходе трансляции на рибосоме. В ином случае биосинтез целостного полипептида не представляется возможным, что связано с наличием стоп-кодона во втором функциональном фрагменте ORF1ab. В данном случае будет образовываться только укороченный полипептид размером 4406 аминокислотных остатков (а.о.). Процессинг полноценного полипептида ab, осуществляемый кодируемыми вирусами протеиназами, позволяет получить 16 структурных и функциональных белков.

#### **Выявление и изучение клинически значимых генов**

Для описания особенностей клинически значимых генов патогенных микроорганизмов в качестве объектов исследования были выбраны ранее описанный изолят *H. pylori* HP42K [18] и еще один секвенированный нами изолят *H. pylori* HP45K [20]. Предметом исследований явились структурные особенности Cag-ассоциированных генов, расположенных в островке патогенности CagPAI. Размер CagPAI для обоих изолятов составил порядка 40 тыс н.о. и включал в своем составе тридцать четыре гена, в том числе *cagA* ген и ряд ассоциированных с ним ортологичных генов. Согласно литературным данным, CagPAI кодирует систему секреции Cag типа IV (CagT4SS), которая доставляет онкопротеин CagA и другие эффекторные молекулы в эпителиальные клетки желудка человека.

В перечне аннотированных генов Cag-PAI были идентифицированы семь локусов, детерминирующих систему секреции IV типа, определяющую биосинтез и транспортировку цитотоксин-ассоциированного антигена: Cag1, Cag3, CagX, CagY, CagM, CagT. При этом, гены Cag3, CagT и CagM, CagX, CagY детерминируют полипептиды, формирующие



внешнюю и внутреннюю структуру транспортного канала системы секреции IV типа, ген *Cag1* кодирует мембранный белок, определяющий цитотоксическую активность *H. pylori* по отношению к клеткам человека, а *CagA* представляет собой ген патогенности, отвечающий за выработку цитотоксин-ассоциированного антигена.

Проведенный анализ локуса *Cag1* показал, что генетические различия (3,74 %) между изолятами *H. pylori* HP42K и *H. pylori* HP45K обусловлены исключительно нуклеотидными замещениями, без изменения размера гена — он составил в обоих случаях 348 н.о. Основным характером замещений был связан с транзициями А↔G и С↔T, на долю которых приходилось 84,6 % от всех изменений. Изучение транскрибируемых последовательностей (115 а.о.) выявило только четыре аминокислотные замены, что свидетельствовало о синонимичном характере большинства (69,2 %) нуклеотидных вариаций между изолятами по локусу *Cag1*. При этом, в трех из четырех случаев, несинонимичные замены были связаны с миссенс-мутациями, приводящими к замене аминокислотного остатка на остаток с другими физико-химическими свойствами. В то же время, наблюдающиеся изменения в полипептидной структуре не приводили к значительным изменениям третичной структуры белковой молекулы, что было установлено на основании построения пространственных моделей. Стоп-кодены в гене *Cag1* были сходны у изолятов и представлены триплетом TGA.

Уровень различий между нуклеотидными последовательностями изолятов 42K и 45K по гену *CagA* был выше, чем для *Cag1*, и составил 7,26 %. Выявляемый полиморфизм был связан как с нуклеотидными заменами, так и делециями/инсерциями. Размер *CagA*-локуса у изолята 45K составил 3552 н.о. и был больше на 9 н.о. по сравнению с изолятом 42K. Следует отметить, что инсерции/делеции были сгруппированы в начале локуса, представляя собой участки размером в один, пять и три нуклеотидов. Соотношение транзиций к трансверсиям было сходно с *Cag1* и равнялось 1:2,96. Последовательность стоп-кодонов у изолятов была сходной и представлена триплетом TAA. Величина отличий транскрибируемых последовательностей составила 12,09 %, указывая что большая часть (>55 %) замен являлась несинонимичной. Несмотря на наличие инсерций/делеций нуклеотидов с размером, некрatным

трех, их суммарная протяженность равная 9 н.о. и кластерный характер расположения обусловил отсутствие сдвига рамки считывания в целом, и соответственно определил сходство аминокислотных последовательностей в значительной части полипептида. Вследствие сохранения консервативности структуры белка цитотоксин-ассоциированного антигена, у обоих изолятов в его структурной организации были идентифицированы функциональные домены SMC\_pirok\_B (суперсемейство TIGR02168) и *CagA* (суперсемейство pfam03507), определяющие токсикологические свойства полипептида.

Среди генов, детерминирующих структуру транспортного канала системы секреции, наименьшие различия между изолятами были выявлены для *CagT* — 1,54 %, а наибольшие — для *CagY* — 9,36 % (без учета делеций/инсерций) и 27,0 % (с учетом делеций/инсерций). Уровень несоответствия между изолятами для остальных локусов (*Cag3*, *CagX*, *CagM*) не превысил 3,5 %. Сравнительный анализ аминокислотных последовательностей также показал высокий уровень консерватизма для детерминирующих их локусов *CagT*, *CagX*, *CagM*, *Cag3* — степень дифференциации составила 0,06, 1,53, 1,60 и 2,49 % соответственно. Также следует отметить, что выявленный полиморфизм данных генов был связан только с заменами азотистых оснований, не приводящими к изменению длины первичной последовательности нуклеотидной и кодируемой полипептидной цепи. В то же время различия в гене *CagY* между изолятами были также связаны и с делециями/инсерциями (5 фрагментов, длиной 552, 384, 114, 2 и 112 н.о.). Размер *CagY*-локуса у изолята 42K составил 5766 н.о. и превышал свой ортолог у изолята 45K (4602 н.о.). Данные различия в гене *CagY* также определили и различия в структуре белковой молекулы — 18,27 % (без учета делеций/инсерций) и 25,80 % (с учетом делеций/инсерций), и ее функциональных особенностей — число копий мотивов функционального домена *CagY* 1 Repeat у изолята 42K составило 3, у изолята 45K — 1, DC-EC Repeat — 3 и 2 соответственно. Также у изолята 45K отсутствовали функциональные домены MSCRAMM (адгезивные свойства) и SbcCD (экзонуклеазная активность). В то же время у обоих изолятов в *CagY* были идентифицированы функциональные домены PTZ00121 и VIRB10.

Проведенный сравнительный анализ выявил высокую степень консервативности

локусов CagT, Cag3, CagX, CagM, что указывает на их ведущую роль в формировании патогенных свойств *H. pylori* и нахождение под действием стабилизирующего отбора. В то же время локусы CagA и CagY характеризуются значительной степенью вариабельности, что, по всей видимости, определяет вирулентность штаммов *H. pylori*, и делает их информативными молекулярными маркерами для оценки патогенетического потенциала бактерий.

Кроме изолятов *H. pylori*, объектами исследования по данному направлению выступали геномы 13 клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам, выделенным от госпитализированных пациентов. Предметом изучения являлись особенности первичной структуры генов, ассоциированных с патогенетическими характеристиками штаммов, а также локусов, детерминирующих резистентность к некоторым антибиотикам (и в частности, к колистину).

Исходя из результатов типирования генов «домашнего хозяйства» *gapA*, *infB*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *rpoB*, *tonB*, была установлена принадлежность изученных штаммов к пяти MLST-типам: ST23 (два штамма), ST512 (один штамм), ST11 (два штамма), ST147 (два штамма), ST395 (шесть штаммов), три последних из которых относились к группам высокого эпидемического риска.

Анализ генов вирулентности (*rmpA*, *kfu*, *allS*, *iucA*, *tagA* и др.) показал, что ряд из них может иметь как «хромосомную» локализацию, так располагаться и в плазмидах (например, в pLVK).

По отношению к антибиотикам, среди изученных штаммов *K. pneumoniae* идентифицированы гены, определяющие устойчивость к препаратам различных групп, включая β-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны, фосфомицин, хлорамфеникол, полимиксины. При этом, устойчивость для ряда антибиотиков могла иметь полигенный характер. Так, например, среди детерминант карбапенемаз, идентифицирован спектр генов — *blaCTX-M*, *blaKPC-2*, *blaKPC-3*, *blaLEN7*, *blaOXA-9*, *blaOXA-48*, *blaTEM*, *blaSHV-182* и др. При этом, в каждом штамме могли выявляться одновременно от 4 до 6 локусов. Кроме того, ряд наследственных детерминант, также могли иметь как «хромосомную», так и плазмидную локализацию.

Спектр диагностированных плазмид и изученных штаммов был широким и пред-

ставлен следующими типами: Col(IRGK), Col(pHAD28), Col440I, IncFIB(pQil), IncFII(K), IncFII(pKP91), IncN, IncR, ColRNAI, ColpVC, IncFIB(K), IncFIB(pNDM-Mar), IncHI1B(pNDM-MAR), IncX3, IncFII(K), IncL и др. При этом, у всех штаммов идентифицировано наличие более двух плазмид одновременно.

Анализ генов устойчивости к колистину показал, что наиболее частым механизмом формирования резистентности являлась инсерционная инактивация или делеция генов белков-мишеней, вызванная действием мигрирующих генетических элементов (например, у изогенных штаммов применительно к гену *mgrB*). Среди циркулирующих штаммов *K. pneumoniae* также выявлено наличие генетического полиморфизма, вызывающего смещение рамки считывания, или формирование аминокислотных замен (D150Y, T157P и G207S в гене *mgrB*), определяющих пониженную восприимчивость к полимиксинам.

#### Анализ метагеномов

Проведенный анализ микробиома желудка пациентки со смешанной формой хронического гастрита и полипом антрального отдела желудка показал, что долевое участие *H. pylori* в метагеноме желудка было менее 0,1%. В то же время, среди идентифицированных бактерий, доминирующим являлся род *Halomonas* (19,4 %). Долевое участие ниже 5 % было отмечено для *Prevotella* (3,6 %), *Veillonella* (3,3 %), *Streptococcus* (1,3 %), *Bacillus* (0,7 %), *Neisseria* (1,1 %), *Leptotrichia* (0,8 %), *Fusobacterium* (0,6 %) и др.

На основании полученных данных был проведен дополнительный анализ образцов биоптатов слизистой желудка с различными заболеваниями желудка с использованием фрагментного анализа ДНК. Было установлено, что долевое участие *H. pylori* в составе метагенома образцов, с различным формами рака желудка не превысило 25 %, гастрита — 6 %, язвы желудка — 1 %.

Также интересными оказались результаты сравнительной оценки долевого участия *H. pylori* в микробиомах биоптатов, взятых у одних и тех же пациентов из различных (с наличием и отсутствием признаков патологии) участков желудка. Установлено, что в случае рака желудка наблюдалось значительное (до 30 раз) снижение содержания *H. pylori* в микрофлоре патологических образцов. В то же время, в случае язвенной патологии существенного колебания удельного веса *H. pylori* в микробиоме патологических и нормальных образцов не наблюдалось.

Диапазон вариаций частоты встречаемости при диагнозах «гастрит» и «эрозия желудка» был значительным — 3–40 раз, однако не имел выраженной направленности по отношению к нормальным и патологическим образцам.

В ходе анализа назальных образцов у пациента с диагнозом «коронавирусная инфекция», кроме представленного ранее генома SARS-CoV-2, также был изучен микробиом на основании анализа не баркодинговых маркеров, а экспрессирующихся белок-кодирующих последовательностей (транскриптов). На основании результатов анализа метатранскриптома было установлено, что в доминирующем количестве был представлен генетический материал бактерий рода *Streptococcus* — 36 %. В меньшем количестве были диагностированы представители рода *Trichinella* (9 %), *Acinetobacter* (7 %), *Veillonella* (5 %), *Prevotella* (5 %) и др. На долю SARS-CoV-2 приходилось менее 2 % от всей полученной генетической информации. В разрезе вирусной инфекции 59 % составлял SARS-

CoV-2, 9 % — *Rhinolophus affinis coronavirus*, 6 % — *Bat SARS coronavirus HKU3*, 3 % — *Mitovirus* sp. и др.

### Заключение

Проведенные молекулярно-генетические исследования показали, что значительная часть наследственной изменчивости микроорганизмов связана не с внутригенным полиморфизмом, а с особенностями структурной организации геномов, что может оказывать существенное влияние на вирулентные свойства патогенов, и должно учитываться в качестве дополнительного критерия при проведении диагностики инфекционных заболеваний. Описание свойств микробиомов и функциональной оценки метаболомов сообществ микроорганизмов должно осуществляться не только на основе типирования таксон-специфических маркеров, а с использованием дополнительных критериев — генов, детерминирующих факторы патогенности и вирулентности, являющихся молекулярным признаком патосистем.

### Список литературы

1. Бородинов АГ, Манойлов ВВ, Заруцкий ИВ, Петров АИ, Курочкин ВЕ. Поколения методов секвенирования ДНК (обзор). *Научное приборостроение*. 2020;30(4):3-20.
2. Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Баранов ОЮ, Рузанов ДЮ, Лызикова ЮА, Платошкин ЭН, Зятьков АА, Шафарост АС, Зайцева ВИ. Метод определения видового состава микробных сообществ с использованием Т-ПДРФ анализа рДНК-маркеров. Инструкция по применению. Рег. №: 120-1118. Дата утверждения: 30.11.2018.
3. Стома ИО. Микробиом в медицине: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 320 с.
4. Стома ИО, Ющук НД. 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: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-13012>
5. Воропаев ЕВ, Баранов ОЮ, Валентович ЛН, Осипкина ОВ, Зятьков АА, Бонда НА, Воропаева АВ, Платошкин ЭН, Мицура ВМ, Шафарост АС. Структурно-функциональная организация генома клинически значимого штамма *Helicobacter pylori* HP42k, изолированного от пациентки учреждения здравоохранения Республики Беларусь. *Молекулярная медицина*. 2020;18(2):39-43.
6. Allali I, Arnold JW, Roach J, et al. A comparison of sequencing platforms and bioinformatics pipelines for compositional analysis of the gut microbiome. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):194. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1101-8>
7. Ardui S, Ameur A, Vermeesch JR, Hestand MS. Single molecule real-time (SMRT) sequencing comes of age: applications and utilities for medical diagnostics. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(5):2159-2168. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky066>
8. Stoma IO, Baranov OY, Voropaev EV, Osipkina OV, Ziatskov AA, Shaforost AS, Padutov VE, Pantelev SV, Kiryanov PS, Mozharovskaya LV. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate SARS-CoV-2/human/BLR/Sars-Cov-2 isolate 724 Gomel Belarus/2021, complete genome. [Electronic resource]. NCBI Nucleotide. GenBank NCBI: MW674675.1 [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MW674675.1>
9. Gomel State Medical University. Stomach metagenome[Electronic resource].NCBI.SRAPRJNA700813 1. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/?term=PRJNA700813>
10. GISAID: hCoV-19/Belarus/Gomel/2021 Accession ID: EPI\_ISL\_1222766. [Electronic resource]. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.gisaid.org>
11. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, Egozcue JJ. Microbiome Datasets Are Compositional: And This Is Not Optional. *Front Microbiol*. 2017 Nov;15(8):2224. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02224>
12. Goodwin S, McPherson J, McCombie W. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016 May 17;17(6):333-351. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
13. Hengyun Lu, Francesca Giordano, Zemin Ning, Oxford Nanopore MinION Sequencing and Genome Assembly. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2016;14(5):265-279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.05.004>
14. TRAPID. Online tool for the fast, reliable and user-friendly analysis of de novo transcriptomes. [Electronic resource]. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: [http://bioinformatics.psb.ugent.be/trapid\\_02/](http://bioinformatics.psb.ugent.be/trapid_02/)



15. Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ. Алгоритм функциональной аннотации транскрибируемых последовательностей в геноме клинически значимых для Беларуси штаммов *Helicobacter pylori* [Электронный ресурс]. Достижения медицинской науки Беларуси. [дата обращения 2021 Aug 12]. Режим доступа: [http://med.by/dmn/book.php?book=19-4\\_2](http://med.by/dmn/book.php?book=19-4_2)
16. One Codex. A fast, easy-to-use platform for microbiome sequencing and analysis. [Electronic resource]. [date of access 2021 August 12]. Available from: <https://www.onecodex.com>
17. Li J, Du P, Ye AY, Zhang Y, Song C, Zeng H, Chen C. GPA: A Microbial Genetic Polymorphisms Assignments Tool in Metagenomic Analysis by Bayesian Estimation. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019 Feb;17(1):106-117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.12.005>
18. Ребриков ДВ, Коростин ДО, Шубина ЕС, Ильинский ИВ. NGS: высокопроизводительное секвенирование: монография. 3-е изд. Москва: Лаборатория знаний, 2020. 235 с.
19. Voropaev EV, Osipkina OV, Baranov OU, Ziatskov AA, Voropaev AV, Platoshkin EN, Bonda NA, Valentovich LN. *Helicobacter pylori* complete genome in Belarus. [Electronic resource]. NCBI Nucleotide. GenBank NCBI: NZ\_CP034314.1 [date of access 2021 August 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1535583272>
20. Voropaev EV. New pathogenic *Helicobacter pylori* strain in Belarus. [Electronic resource]. NCBI Nucleotide. GenBank NCBI: NZ\_SZUB00000000.1. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1635704349>
22. Shintani M, Sanchez ZK, Kimbara K. Genomics of

- microbial plasmids: classification and identification based on replication and transfer systems and host taxonomy. (англ.). *Frontiers In Microbiology*. 2015;6:242-242. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00242>
23. Stoma I, Littmann ER, Peled JU, Giralt S, van den Brink MRM, Pamer EG, Taur Y. Compositional flux within the intestinal microbiota and risk for bloodstream infection with gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 24:ciaa068. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa068>
24. Stoma I, Moduleva E; Gubanov T, Iskrou I, Karpov I, Krivenko S, Shturich I, Kalachyk O, Uss A., Rummo O. Gut microbiome dynamics over a course of kidney transplantation: preliminary results of a pilot study. *Transplantation*: 2020; 104(Is S3):S191 DOI: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000699336.48313.1e>
25. Sun J, Liao XP, D'Souza AW, et al. Environmental remodeling of human gut microbiota and antibiotic resistance in livestock farms. *Nat Commun*. 2020 Mar 18;11(1):1427. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15222-y>
26. Toyokawa M, Taniguchi M, Uesaka K, Nishimura K. Complete Genome Sequence of Multidrug-Resistant Strain *Nocardia wallacei* FMUON74, Isolated from a Sputum Culture. *Microbiol Resour Announc*. 2020 Nov 19;9(47):e01022-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/MRA.01022-20>
27. Tatusova T, DiCuccio M, Badretdin A, Chetvernin V, Nawrocki EP, Zaslavsky L, Lomsadze A, Pruitt KD, Borodovsky M, Ostell J. NCBI prokaryotic genome annotation pipeline. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(14): 6614-6624. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw569>

## References

1. Borodinov AG, Manoilo BB, Zarutsky IV, Petrov AI, Kurochkin VE. Generations of DNA sequencing methods (review). *Scientific instrumentation*. 2020;30(4):3-20. (in Rus.).
2. Voropaev EV, Osipkina OV, Baranov OY, Ruzanov DU, Lyzikova YuA, Platoshkin EN, Ziatskov AA, Shafarost AS, Zaitseva VI. A method for determining the species composition of microbial communities using T-PDRF analysis of rDNA markers. Instruction for use. In: 120-1118. Date of approval: 30.11.2018. (in Rus.).
3. Stoma IO. Microbiome in medicine: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 320 с. (in Rus.).
4. Stoma IO, Yushchuk ND. Human microbiome at the interface of infectiology and other sections of medicine: the current state of the problem and reassessment of views on disease pathogenesis. *Infectious diseases: news, opinions, and teaching*. 2019;8(3):78-84. (in Rus.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-13012>
5. Voropaev EV, Baranov OY, Valentovich LN, Osipkina OV, Ziatskov AA, Bond NA, Voropaeva AV, Platoshkin EN, Mitsura VM, Shafarost AS. Structural and functional organization of the genome of a clinically relevant *Helicobacter pylori* HP42k strain isolated from a patient of a Belarusian healthcare institution. *Molecular Medicine*. 2020;18(2):39-43. (in Rus.).
6. Allali I, Arnold JW, Roach J, et al. A comparison of sequencing platforms and bioinformatics pipelines for compositional analysis of the gut microbiome. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):194. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1101-8>
7. Ardui S, Ameer A, Vermeesch JR, Hestand MS. Single molecule real-time (SMRT) sequencing comes of age: applications and utilities for medical diagnostics. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(5):2159-2168. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gky066>
8. Stoma IO, Baranov OY, Voropaev EV, Osipkina OV, Ziatskov AA, Shafarost AS, Padutov VE, Panteleev SV, Kiryanov PS, Mozharovskaya LV. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate SARS-CoV-2/human/BLR/Sars-Cov-2 isolate 724 Gomel Belarus/2021, complete genome. [Electronic resource]. NCBI Nucleotide. GenBank NCBI: MW674675.1 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MW674675.1>
9. Gomel State Medical University. Stomach metagenome [Electronic resource]. NCBI. SRA PRJNA7008131. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/?term=PRJNA7008131> GISAID: hCoV-19/Belarus/Gomel/2021 Accession ID: EPI\_ISL\_1222766. [Electronic resource]. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.gisaid.org>
11. GISAID: hCoV-19/Belarus/Gomel/2021 Accession ID: EPI\_ISL\_1222766. [Electronic resource]. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.gisaid.org>
12. Gloor GB, Macklaim JM, Pawlowsky-Glahn V, Egozcue JJ. Microbiome Datasets Are Compositional: And This Is Not Optional. *Front Microbiol*. 2017 Nov;15(8):2224. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02224>
13. Goodwin S, McPherson J, McCombie W. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016 May 17;17(6):333-351. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.49>
14. Hengyun Lu, Francesca Giordano, Zemin Ning, Oxford Nanopore MinION Sequencing and Genome Assembly. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2016;14(5):265-279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.05.004>

15. TRAPID. Online tool for the fast, reliable and user-friendly analysis of de novo transcriptomes. [Electronic resource]. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: [http://bioinformatics.psb.ugent.be/trapid\\_02/](http://bioinformatics.psb.ugent.be/trapid_02/)
16. Voropaev EV, Osipkina OV. Algorithm of functional annotation of translated sequences in the genome of *Helicobacter pylori* strains clinically significant for Belarus [Electronic resource]. [date of access 2021 August 12]. Available from: [http://med.by/dmn/book.php?book=19-4\\_2](http://med.by/dmn/book.php?book=19-4_2) (in Rus.).
17. One Codex. A fast, easy-to-use platform for microbiome sequencing and analysis. [Electronic resource]. [date of access 2021 August 12]. Available from: <https://www.onecodex.com>
18. Li J, Du P, Ye AY, Zhang Y, Song C, Zeng H, Chen C. GPA: A Microbial Genetic Polymorphisms Assignments Tool in Metagenomic Analysis by Bayesian Estimation. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019 Feb;17(1):106-117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.12.005>
19. Rebrikov DV, Korostin DO, Shubina ES, Ilyinsky BB. *NGS: high-throughput sequencing: a monograph*. Moscow: Laboratory of Knowledge, 2020. 235 с. (in Rus.).
20. Voropaev EV, Osipkina OV, Baranov OU, Ziatskov AA, Voropaev AV, Platoshkin EN, Bonda NA, Valentovich LN. *Helicobacter pylori* complete genome in Belarus. [Electronic resource]. NCBI Nucleotide. GenBank NCBI: NZ\_CP034314.1 [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/1535583272>
21. Voropaev EV. New pathogenic *Helicobacter pylori* strain in Belarus. [Electronic resource]. NCBI Nucleotide. GenBank NCBI: NZ\_SZUB000000000.1. [date of access 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/1635704349>
22. Shintani M, Sanchez ZK, Kimbara K. Genomics of microbial plasmids: classification and identification based on replication and transfer systems and host taxonomy. (англ.). *Frontiers In Microbiology*. 2015;6:242-242. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00242>
23. Stoma I, Littmann ER, Peled JU, Giralt S, van den Brink MRM, Pamer EG, Taur Y. Compositional flux within the intestinal microbiota and risk for bloodstream infection with gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 24:ciaa068. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa068>
24. Stoma I, Moduleva E; Gubanov T, Iskrou I, Karpov I, Krivenko S, Shturich I, Kalachyk O, Uss A., Rummo O. Gut microbiome dynamics over a course of kidney transplantation: preliminary results of a pilot study. *Transplantation*: 2020; 104(Is S3):S191 DOI: <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000699336.48313.1e>
25. Sun J, Liao XP, D'Souza AW, et al. Environmental remodeling of human gut microbiota and antibiotic resistance in livestock farms. *Nat Commun*. 2020 Mar 18;11(1):1427. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15222-y>
26. Toyokawa M, Taniguchi M, Uesaka K, Nishimura K. Complete Genome Sequence of Multidrug-Resistant Strain *Nocardia wallacei* FMUON74, Isolated from a Sputum Culture. *Microbiol Resour Announc*. 2020 Nov 19;9(47):e01022-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/MRA.01022-20>
27. Tatusova T, DiCuccio M, Badretdin A, Chetvernin V, Nawrocki EP, Zaslavsky L, Lomsadze A, Pruitt KD, Borodovsky M, Ostell J. NCBI prokaryotic genome annotation pipeline. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(14):6614-6624. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw569>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Воропаев Евгений Викторович**, к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: [voropaev.evgenii@gmail.com](mailto:voropaev.evgenii@gmail.com)

**Стома Игорь Олегович**, д.м.н., доцент, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: [rektor@gsmu.by](mailto:rektor@gsmu.by)

**Тапальский Дмитрий Викторович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

e-mail: [tapalskiy@yandex.by](mailto:tapalskiy@yandex.by)

**Evgenii V. Voropaev**, PhD (Med), Associate Professor, Vice-Rector in charge of scientific work of Gomel State Medical University;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: [voropaev.evgenii@gmail.com](mailto:voropaev.evgenii@gmail.com)

**Igor O. Stoma**, DMedSc, Associate Professor, Rector of Gomel State Medical University;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: [rektor@gsmu.by](mailto:rektor@gsmu.by)

**Dzmitry V. Tapalski**, DMedSc, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

e-mail: [tapalskiy@yandex.by](mailto:tapalskiy@yandex.by)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Воропаев Евгений Викторович**

e-mail: [voropaev.evgenii@gmail.com](mailto:voropaev.evgenii@gmail.com)

**Evgenii V. Voropaev**

e-mail: [voropaev.evgenii@gmail.com](mailto:voropaev.evgenii@gmail.com)

Received / Поступила в редакцию 14.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021

УДК 618.14-002.2-074:[577.175.64+577.152.199.2]

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-21>

## Значение определения GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом

Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить экспрессию рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER1) и гемоксигеназы-1 (HO-1), гемоксигеназы-2 (HO-2) у пациенток с хроническим эндометритом и определить значение указанных маркеров в диагностике заболевания.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты экспрессии GPER1 и HO-1, HO-2 у пациенток с установленным диагнозом «хронический эндометрит» и у пациенток группы сравнения.

**Результаты.** Значимым для развития хронического эндометрита является экспрессия GPER1  $\leq 79\%$  (чувствительность — 100,00 %; специфичность — 95,83 %; +PV — 94,00 %; -PV — 100 %), экспрессия HO-1 позитивных клеток  $> 5$  клеток (чувствительность — 100,00 %; специфичность — 100%; +PV — 100 %; -PV — 100 %). Железы эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом экспрессируют маркеры воспаления HO-1 и HO-2 значительно более часто, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Представленные данные указывают на нарушения ферментов метаболизма железа и неканонических путей рецепции эстрогена при хроническом эндометрите. Определение экспрессии GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом является достоверным критерием и может быть использовано в диагностике заболевания.

**Ключевые слова:** GPER1, HO-1, HO-2, хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия.

**Вклад авторов.** Лызикова Ю.А., Зиновкин Д.А., Воропаев Е.В.: проведение поисково-аналитической работы и подготовка статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить метод персонализированного лечения гиперпластических процессов эндометрия женщин», № госрегистрации 20201765 от 05.11.2020 г.

**Для цитирования:** Лызикова ЮА, Зиновкин ДА, Воропаев ЕВ. Значение определения GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(3):168–174. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-21>

## Importance of GPER1, HO-1, HO-2 expression in the endometrium in patients with chronic endometritis

Yuliya A. Lyzikova, Dmitry A. Zinovkin, Evgenii V. Voropaev

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the expression of G protein-coupled estrogen receptor (GPER1), heme oxygenase-1 (HO-1), and heme oxygenase-2 (HO-2) in patients with chronic endometritis and to determine the importance of these markers in the diagnosis of the disease.

**Materials and methods.** The results of GPER1, HO-1, and HO-2 expression were analyzed in patients with a confirmed diagnosis of chronic endometritis and in patients of the comparison group.

**Results.** The expression of GPER1  $\leq 79\%$  (sensitivity — 100.00 %; specificity — 95.83 %; +PV — 94.00 %; -PV — 100 %), the expression of HO-1 positive cells  $> 5\%$  (sensitivity — 100.00 %; specificity — 100%; +PV — 100 %; -PV — 100 %) are significant for the development of chronic endometritis. The endometrial glands in the patients with chronic endometritis express the markers of inflammation HO-1 and HO-2 significantly more often than in the comparison group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The presented data indicate defects of the enzymes of iron metabolism and non-canonical pathways of estrogen reception in chronic endometritis. The determination of GPER1, HO-1, HO-2 expres-



sion in the endometrium in patients with chronic endometritis is a reliable criterion and may be used in the diagnosis of the disease.

**Keywords:** GPER1, HO-1, HO-2, chronic endometritis, endometrial hyperplasia.

**Author contributions.** Lyzikova Yu.A., Zinovkin D.A., Voropaev E.V.: research and analytical work and the preparation of the article, editing and approval of the manuscript for publication.

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

**Funding.** The research work was funded by the innovation fund of the Gomel Regional Executive Committee within the framework of the project “To develop and implement a method of personalized treatment of hyperplastic processes of the endometrium of women”, State Registration No.20201765 dated 05.11.2020.

**For citation:** Lyzikova YuA, Zinovkin DA, Voropaev EV. Importance of GPER1, HO-1, HO-2 expression in the endometrium in patients with chronic endometritis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):168–174. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-21>

## Введение

Частота хронического эндометрита значительная и определяется использованным методом диагностики [1]. По настоящее время критерии диагностики заболевания не разработаны, поэтому актуальными являются исследования, направленные на поиск высокоинформативных диагностических маркеров хронического воспалительного процесса эндометрия. Для выявления хронического эндометрита часто используется обнаружение плазматических клеток в эндометрии как с помощью морфологического, так и иммуногистохимического исследований [2]. Однако следует учитывать, что эпителиальные клетки эндометрия человека постоянно экспрессируют CD138, особенно на базальных и латеральных поверхностях их плазматической мембраны, поэтому данный метод исследования может приводить к ошибочным результатам. Диагностика, основанная на определении маркеров плазматических клеток, затрудняется тем, что число их не коррелирует с выраженностью воспалительного процесса [3]. Например, при использовании различных разведений антител при проведении иммуногистохимических исследований частота выявления указанного маркера может колебаться от 2,8 до 30 % [4]. Таким образом, на результаты диагностики потенциально влияют условия лабораторных испытаний, включая отбор и разведение антител, время инкубации, толщину среза ткани и количество исследованных срезов. Поэтому с диагностической точки зрения крайне важно пересмотреть критерии диагностики хронического эндометрита. Не вызывает сомнения тот факт, что иммуногистохимическое окрашивание эндометрия является дорогостоящим и требующим времени методом диагностики. Однако поиск альтернатив

данному методу исследования не увенчался успехом [5, 6].

Малоизученным остается вопрос выявления маркеров, отражающих тканеспецифические гомеостатические функции, в эндометрии [7]. Обсуждается роль воспаления в нарушении рецептивности эндометрия. Так, именно с воспалением связывают усиление пролиферативных эффектов эстрадиола, что при дальнейшем изучении может подтвердить связь хронического воспаления и развития гиперпластических процессов эндометрия. В настоящее время роль воспаления в развитии патологии эндометрия, вызванной эстрогенами, недостаточно изучена. Однако доказана роль воспаления в генезе злокачественных гормонозависимых опухолей, в особенности рака молочной железы [8, 9]. Учитывая тот факт, что в развитии доброкачественных и опухолевых заболеваний эндометрия имеет значение локальная гиперэстрогения, требует дальнейшего изучения вопрос взаимосвязи воспаления и нарушения механизмов рецепции эстрадиола у пациенток с хроническим эндометритом.

Известно, что гемоксигеназа (НО) является одним из маркеров для определения воспаления. Этот фермент, ответственный за деградацию гема, экспрессирует в двух изоформах: гемоксигеназа-1 (НО-1) и гемоксигеназа-2 (НО-2). Продукция гемоксигеназ регулируется множеством стимулов, которые вызывают окислительный стресс, и задействована в регуляции таких биологических функций, как воспаление, пролиферация, апоптоз и ангиогенез [10]. Учитывая, что эти патофизиологические механизмы имеют место и в патогенезе хронического эндометрита, представляет научный интерес исследование уровня гемоксигеназ непосредственно в эндометрии. В литературных источниках информация об экспрессии данных фермен-

тов в эндометрии пациенток с хроническим эндометритом и здоровых женщин отсутствует. Однако есть указание на результаты изучения экспрессии гемоксигеназ стволовыми клетками плаценты мышей. Так, на основании масс-спектрометрического анализа показано, что у мышей с преэклампсией экспрессия гемоксигеназ снижена [11]. Результаты, полученные в данном исследовании, требуют уточнения. Во-первых, исследование проводилось на мышах и его результаты не отражают процессы, происходящие в организме человека. Во-вторых, лабораторным животным в данном исследовании проводилось моделирование осложнения беременности, которому они не подвержены.

В определении роли воспалительных процессов в эндометрии с гормональным дисбалансом перспективным представляется изучение экспрессии GPER1 (рецептора эстрогена, связанного с G-белком, G protein-coupled estrogen receptor). В отличие от ядерных рецепторов, GPER1 в основном участвует в проведении быстрых внутриклеточных реакций, индуцированных эстрогенами [12]. При изучении экспрессии рецепторов половых гормонов основное внимание уделяется ядерным формам, в то время как экспрессия рецепторов, ответственных за негеномные эффекты эстрогенов, остаются неизученными. Реализация негеномного действия происходит через связывание GPER1 с эстрогенами, что обеспечивает как быстрые, так и более долгосрочные транскрипционные ответы. Вероятно, в отличие от геномного эффекта эстрогенов, реализация эффекта гормона путем связывания с GPER1 приводит к проективному действию на эндометрий. Было обнаружено, что уровень GPER1 в 6 раз снижается у пациенток с раком эндометрия [13]. Анализируя результаты исследований по изучению экспрессии GPER1 в опухолях других локализаций, можно сделать вывод, что данный рецептор действует как супрессор гормонозависимых опухолевых процессов [14]. Таким образом, изучение уровня экспрессии GPER1 у пациенток с хроническим эндометритом может являться маркером, определяющим влияние воспаления на развитие пролиферативных процессов.

Анализируя данные обзора литературы, можно сделать вывод, что для диагностики хронического эндометрита используются методы, обладающие различной чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью. Общие принципы постановки диагноза не отвечают современным требо-

ваниям, что требует определения наиболее перспективных методов и разработки научно обоснованного алгоритма диагностики хронического эндометрита как фактора риска развития гиперпластических процессов эндометрия.

### **Цель исследования**

Оценить экспрессию GPER1 и HO-1, HO-2 у пациенток с хроническим эндометритом и определить значение указанных маркеров в диагностике заболевания.

### **Материалы и методы**

Обследованы 340 пациенток репродуктивного возраста, при сравнении возраста и социально-экономического статуса пациенток статистически значимых различий не выявлено. Всем участницам исследования проведена аспирационная биопсия эндометрия на 7–8-й день после овуляции, с последующим иммуногистохимическим и гистологическим исследованием. В основную группу включены 230 (67,65 %) пациенток, у которых по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия диагностирован хронический эндометрит. Группу сравнения составили 110 (32,35 %) пациенток с неизменным эндометрием.

Для диагностики хронического эндометрита и разделения на группы использованы антитела к CD56 (Diagnostic Biosystems, США), FoxP3 (Diagnostic Biosystems, США), Estrogen receptor (ER) (Diagnostic Biosystems, США), Progesterone receptor (PR) (Diagnostic Biosystems, США), PGRMC1 (Abcam, Великобритания) [16].

У пациенток обеих групп была изучена экспрессия GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии. Для детекции вышеуказанных белков использовались антитела HMOX1 (Abcam, Великобритания), HMOX2 (Abcam, Великобритания) и GPER1 (Elabscience, Китай). Визуализацию антител проводили с использованием набора вторичных антител Rabbit/Mouse UnoVue™ HRP/DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США). Измерения проводились с использованием пакета программ NIS-elements (Nikon, Япония).

При проведении статистического анализа установлено, что распределение показателей признаков отличалось от нормального, поэтому сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. Применялись следующие методы обработки данных:



критерий Манна — Уитни, точный критерий Фишера, ROC-анализ. При проведении ROC-анализа рассчитывалась площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность, прогностическое значение положительного результата (+PV), прогностическое значение отрицательного результата (-PV). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для проведения статистического анализа результатов исследования использовали пакет прикладных программ «Statistica», 10.0 и MedCalc (версия 12.0). Графики выполнены с использованием программы GraphPadPRISM 8.0.1.

### Результаты и обсуждение

При проведении гистологического исследования эндометрий в стадии секреции был выявлен у 170 (73,91 %) пациенток основной группы и у 110 (100,00 %) пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Очаговые лимфоидные инфильтраты, косвенные признаки хронического эндометрита определялись у 60 (26,09 %) пациенток основной группы, в группе сравнения признаки воспаления не регистрировались ( $p < 0,001$ ).

Только у пациенток с хроническим эндометритом выявлена другая патология слизистой полости матки: простая неатипическая гиперплазия эндометрия в 26 (11,30 %) слу-

чаях, железистый полип — у 7 (3,04 %) пациенток, железисто-кистозный полип — в 3 (1,30 %) случаях, у 2 (0,87 %) женщин был фиброзный полип. Таким образом, простая неатипическая гиперплазия эндометрия была статистически значимо чаще ассоциирована с хроническим воспалением эндометрия ( $p = 0,001$ ).

Как известно, одним из этиопатогенетических механизмов гиперпластических процессов эндометрия является гиперэстрогения, которая может быть как абсолютной, так и относительной вследствие снижения продукции прогестерона. Воспаление может также являться фактором развития гиперплазии эндометрия, поскольку приводит к повреждению клеток эндометрия, дисфункции рецепторной системы, обуславливающей нарушение реакции на половые гормоны. Однако исследования, посвященные изучению роли воспаления в развитии гиперпластических процессов эндометрия, малочисленны. Молекулярные механизмы трансформации эндометрия в условиях воспаления изучены недостаточно, несмотря на то, что они приводят к изменению локальных иммунных реакций и, в последующем, к канцерогенезу.

Нами изучена экспрессия GPER1 у пациенток обеих групп (рисунок 1).

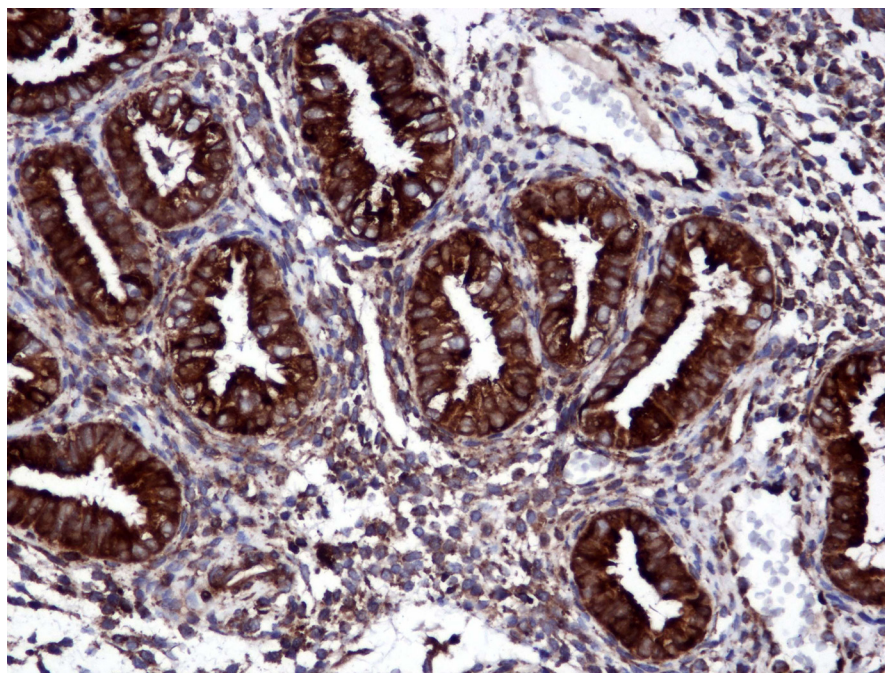


Рисунок 1. Выраженная цитоплазматическая экспрессия GPER1 железами эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом. Увеличение:  $\times 100$ . Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин  
Figure 1. Pronounced cytoplasmic GPER1 expression by the endometrial glands in a patient with chronic endometritis. Magnification:  $\times 100$ . Counterstaining: hematoxylin-eosin



У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия GPER1 составила 54,00 (45,00; 65,00) %, у пациенток группы срав-

нения — 94,50 (88,00; 97,00) % ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2).

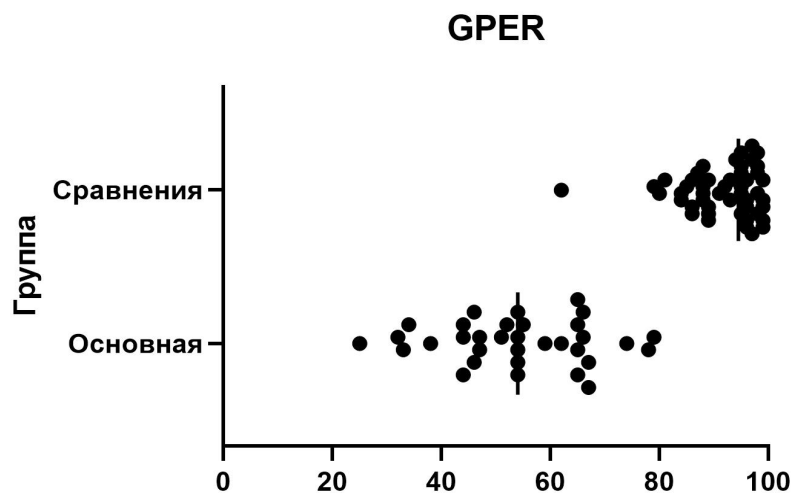


Рисунок 2. Экспрессия GPER1 у пациенток обеих групп  
Figure 2. GPER1 expression in the patients of the both the groups

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), площадь под кривой (AUC) составила 0,992 (95 % ДИ 0,941–0,947), значимым для развития хронического эндометрита является экспрессия GPER1  $\leq 79$  % (чувствительность — 100,00 %; специфичность —

95,83 %; +PV — 94,00 %; -PV — 100%).

Экспрессия HO-1 позитивных иммунных клеток в эндометрии пациенток с хроническим эндометритом составила 13,00 (11,00; 45,00) клеток, у пациенток группы сравнения — 0,00 (0,00; 0,00) клеток ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

### НМОХ1<sup>+</sup> клетки

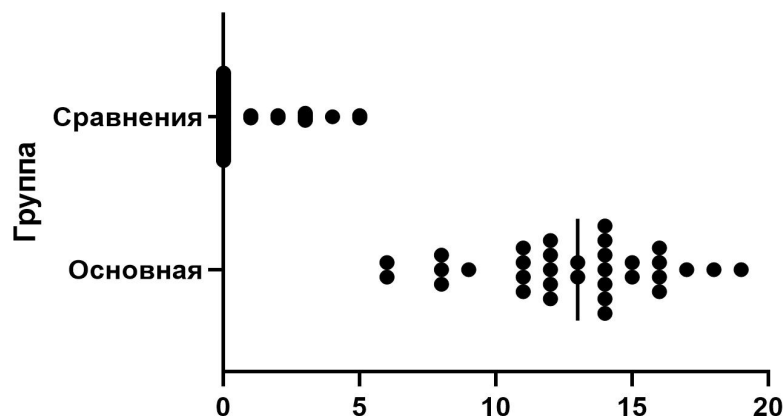


Рисунок 3. Экспрессия GPER1 позитивных клеток у пациенток обеих групп  
Figure3. GPER1 positive cell expression in the patients of the both the groups

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), площадь под кривой (AUC) составила 1,00 (95 % ДИ 0,955–1,00), значимым для развития хронического эндометрита является экспрессия HO-1 позитивных клеток  $> 5$  % (чувствительность — 100,00 %; специфичность — 100 %; +PV — 100 %; -PV — 100 %).

Экспрессия HO-1 и HO-2 железами эндометрия имела статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) при сравнении исследуемых групп.

## Заключение

Представленные данные указывают на нарушения ферментов метаболизма железа и неканонических путей рецепции эстрогена при хроническом эндометрите. При этом определение экспрессии GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии может быть рекомендовано к использованию для диагностики хронического эндометрита.

## Список литературы

- Robertson SA, Moldenhaue LM. Immunological determinants of implantation success. *The International Journal of Developmental Biology*. 2014;58:205-217. DOI: <https://doi.org/10.1387/ijdb.140096sr>
- Kasius JC, Broekmans FGM, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans M G C, Fauser BC et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observe study. *Human Reproduction*. 2012;27:153-158. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/der341>
- Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75:13-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12438>
- Murdock TA, Veras EFT, Kurman RJ, Mazur MT. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings*. A Practical Approach Third Edition. [Electronic resource]. Springer Nature Switzerland; 2019:173-198. [date of access 2021 May 15]. Available from: <https://www.springer.com/de/book/9783319986074>
- Benner M, Ferwerda G, Joosten I, Renate J, Van der Molen R. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human Reproduction Update*. 2018;24(4):393-415. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
- Perlman B, Goldsmith L, Qing W, Heller DS. Are Eosinophils a Specific Marker of Chronic Endometritis? *Journal of Gynecologic Surgery*. 2016;32(6):345-347. DOI: <https://doi.org/10.1089/gyn.2016.0074>
- Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. “Pumping iron”—how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *European Journal of Physiology*. 2017;469:397-418. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>
- Pelekanou V, Villarreal-Espindola F, Schalper KA, Pusztai L, Rimm DL. CD68, CD163, and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) co-localization in breast tumor microenvironment predicts survival differently in ER-positive and -negative cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;20(1):154. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1076-x>
- Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):859. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030859>
- Szade A, Szade K, Mahdi M, Józkwicz A. The role of heme oxygenase-1 in hematopoietic system and its microenvironment. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;78(10):4639-4651. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03803-z>
- Basmaeil YS, Algudiri D, Alenzi R, Subayyil A, Alaiya A, Khatlani T. HMOX1 is partly responsible for phenotypic and functional abnormalities in mesenchymal stem cells/stromal cells from placenta of preeclampsia (PE) patients. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11:30-44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1557-6>
- Zhou X, Wang S, Wang Z, Feng X, Liu P, Lv XB et al. Estrogen regulates Hippo signaling via GPER in breast cancer. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;25(5):2123-2135. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI79573>
- Plaza-Parrochia F, Romero C, Valladares L, Vega M. Endometrium and steroids. *Steroids*. 2017;126:85-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.08.007>
- Skrzypczakab M, Schülera S, Latricha C, Ignatova A, Ortman O, Trecek O. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in endometrial adenocarcinoma and effect of agonist G-1 on growth of endometrial adenocarcinoma cell lines. *Steroids*. 2013;78(11):1087-1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.07.007>
- Chimento A, Casaburi I, Bartucci M, Patrizii M, Dattilo R, Avena P, Andò S, Pezzi V, Sirianni R. Selective GPER activation decreases proliferation and activates apoptosis in tumor Leydig cells. *Cell Death Dis*. 2013 Aug 1;4(8):e747. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.275>
- Лызикова ЮА, Зиновкин ДА. Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и иммуногистохимическая оценка экспрессии FOXP3 и CD56 в эндометрии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(1):35-40. [дата обращения 2021 июнь 05]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/93>

## References

- Robertson SA, Moldenhaue LM. Immunological determinants of implantation success. *The International Journal of Developmental Biology*. 2014;58:205-217. DOI: <https://doi.org/10.1387/ijdb.140096sr>
- Kasius JC, Broekmans FGM, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans M G C, Fauser BC et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observe study. *Human Reproduction*. 2012;27:153-158. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/der341>
- Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal com-

plications. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75:13-22.

DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12438>

4. Murdock TA, Veras EFT, Kurman RJ, Mazur MT. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings*. A Practical Approach Third Edition. [Electronic resource]. Springer Nature Switzerland; 2019:173-198. [date of access 2021 May 15]. Available from: <https://www.springer.com/de/book/9783319986074>

5. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, Renate J, Van der Molen R. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human Reproduction Update*. 2018;24(4):393-415.

DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>

6. Perlman B, Goldsmith L, Qing W, Heller D. S. Are Eosinophils a Specific Marker of Chronic Endometritis? *Journal of Gynecologic Surgery*. 2016;32(6):345-347.

DOI: <https://doi.org/10.1089/gyn.2016.0074>

7. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. “Pumping iron”—how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *European Journal of Physiology*. 2017;469:397-418.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8>

8. Pelekanou V, Villaruel-Espindola F, Schalper KA, Pusztai L, Rimm DL. CD68, CD163, and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) co-localization in breast tumor microenvironment predicts survival differently in ER-positive and -negative cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;20(1):154.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1076-x>

9. Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella. A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):859.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030859>

10. Szade A, Szade K, Mahdi M, Józkwicz A. The role of heme oxygenase-1 in hematopoietic system and its

microenvironment. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;78(10):4639-4651.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03803-z>

11. Basmaeil YS, Algudiri D, Alenzi R, Subayyil A, Alaiya A, Khatlani T. HMOX1 is partly responsible for phenotypic and functional abnormalities in mesenchymal stem cells/stromal cells from placenta of preeclampsia (PE) patients. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11:30-44.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1557-6>

12. Zhou X, Wang S, Wang Z, Feng X, Liu P, Lv XB et al. Estrogen regulates Hippo signaling via GPER in breast cancer. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;25(5):2123-2135.

DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI79573>

13. Plaza-Parrochia F, Romero C, Valladares L, Vega M. Endometrium and steroids. *Steroids*. 2017;126:85-91.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.08.007>

14. Skrzypczakab M, Schülera S, Latricha C, Ignatova A, Ortmanna O, Treeck O. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in endometrial adenocarcinoma and effect of agonist G-1 on growth of endometrial adenocarcinoma cell lines. *Steroids*. 2013;78(11):1087-1097.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.07.007>

15. Chimento A, Casaburi I, Bartucci M, Patrizii M, Dattilo R, Avena P, Andò S, Pezzi V, Sirianni R. Selective GPER activation decreases proliferation and activates apoptosis in tumor Leydig cells. *Cell Death Dis*. 2013 Aug 1;4(8):e747.

DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.275>

16. Lyzikova YuA, Zinovkin DA. The clinical description of infertile female patients and immunohistochemical evaluation of FoxP3 and CD56 expression in the endometrium. [Electronic resource]. *Health and Ecology Issues*. 2019;(1):35-40. [date of access 2021 June 05]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/93> (in Russ.).

## Информация об авторах / Information about the authors

**Лызикова Юлия Анатольевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Зиновкин Дмитрий Александрович**, ассистент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет» ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

**Воропаев Евгений Викторович**, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: [voropaev.evgenii@gmail.com](mailto:voropaev.evgenii@gmail.com)

**Yuliya A. Lyzikova**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Dmitry A. Zinovkin**, Assistant Lecturer at the Department of Pathologic Anatomy, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

**Evgenii V. Voropaev**, PhD (Med), Associate Professor, Vice-rector in charge of scientific work, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: [voropaev.evgenii@gmail.com](mailto:voropaev.evgenii@gmail.com)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Лызикова Юлия Анатольевна**

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Yuliya A. Lyzikova**

e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

Received / Поступила в редакцию 14.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021



## Конференция

16 июня 2021 г. в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» состоялась научная конференция «Интеграция медицинского образования и перспективы научных исследований Гомельского государственного медицинского университета и секции междисциплинарных проблем науки и образования Российской академии естественных наук».

Конференцию открыл ректор университета, член Президиума Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, доктор медицинских наук, доцент И. О. Стома. Приветствуя ее участников, он отметил все возрастающее в мире и в нашей стране внимание к проблеме интеграции медицинского образования, подчеркнул определяющую роль университета в создании условий для профессионального и личностного развития обучающихся, в том числе за счет внедрения современных подходов к организации обучения, образовательных технологий, таких как проблемно-ориентированное обучение, симуляционные технологии, электронное обучение, дистанционные образовательные технологии.

Проинформировав участников конференции о роли Российской академии естественных наук в развитии науки и образования, международном сотрудничестве за 30-летний период ее существования, Почетный доктор Гомельского государственного медицинского университета, вице-президент Российской академии естественных наук, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, заслуженный деятель науки России, академик В.С. Новиков обозначил основные направления сотрудничества Гомельского государственного медицинского университета и секции междисциплинарных проблем науки и образования РАЕН. А затем российский ученый представил свой доклад «Фундаментальные основы жизнедеятельности человека в экстремальных условиях: адаптация, дезадаптация, коррекция».

Основные направления и перспективы научных исследований Гомельского государственного медицинского университета осветил в своем докладе проректор по научной работе, кандидат медицинских наук, доцент Е. В. Воропаев.

На конференции выступил также заведующий кафедрой общей гигиены, экологии и радиационной медицины, член-корреспондент РАЕН, кандидат медицинских наук, доцент В. Н. Бортновский, который рассказал об особенностях развития у студентов профессиональных компетенций врача в условиях новой образовательной парадигмы.

### Резолюция научной конференции

#### **«Интеграция медицинского образования и перспективы научных исследований Гомельского государственного медицинского университета и секции междисциплинарных проблем науки и образования Российской академии естественных наук»**

**Гомель, 16 июня 2021 г.**

Основной вектор развития медицинского образования в настоящее время направлен на интеграцию медицинского образования с другими направлениями науки, в том числе с естественно-историческими, на развитие практической и профилактической подготовки. Конференция отмечает, что к настоящему времени в медицинском образовании сложились следующие основные противоречия:

— между потребностями медицины в системно мыслящих высокопрофессиональных специалистах и отсутствием в высшем профессиональном образовании методологии фундаментализации по естественно-научным дисциплинам как основе для ее развития;

— между сложившимися узкодисциплинарными подходами и диктуемой временем необходимостью целостного, системного образовательного процесса при подготовке медицинского персонала;

— между приверженностью к формированию у будущих врачей нозологического мышления и вызовами научно-технического прогресса, диктующими активное внедрение в медицинскую практику новейших достижений естественных наук.

Конференция считает необходимым смену модели медицинского образования с информационно-накопительной, формирующей умения решать стандартные профессиональные задачи с использованием стереотипных подходов к диагностике,

лечению, профилактике и реабилитации, на методологически ориентированную модель, формирующую умение применять на практике творческое мышление на основе фундаментальных знаний (лечить больного, а не болезнь). Основными областями естественно-научных знаний, которые будут оказывать существенный вклад в развитие медицинской науки и практики, следует считать молекулярную генетику, биохимию, иммунологию, вирусологию, эндокринологию, молекулярную биологию и биотехнологию.

Конференция отмечает, что в сложившейся эпидемиологической ситуации в медицинском образовании нужно широко использовать возможности компьютерной визуализации в дистанционном образовании при проведении лекционных занятий и при самостоятельной подготовке студентов к текущим практическим и семинарским занятиям. Вместе с тем нельзя заменять очного личного и прямого контакта студентов-медиков с преподавателем на семинарских и практических занятиях, ибо это резко осложняет передачу опыта преподавателей, снижает мотивацию студентов к изучению медицины, разрушает воспитательный, профессионально-психологический и научный аспекты образования врача.

Основным направлением международного сотрудничества Гомельского государственного медицинского университета и секции междисциплинарных проблем науки и образования Российской академии естественных наук конференция предлагает считать изучение проблем естественно-научных, экологических, медико-биологических и педагогических аспектов управления здоровьем и физическим состоянием человека.

В перспективном плане конференция считает необходимым выделить следующие приоритетные направления международного сотрудничества:

— организация и осуществление научно-исследовательских работ по разработке новых подходов к коррекции физического состояния, уровня здоровья и профилактики заболеваний людей с различной патологией;

— развитие исследований в области оценки молекулярно-генетическими методами индивидуальной чувствительности человека к действию различных факторов среды с целью формирования групп высокого риска в профессиональных группах и в популяциях человека в регионах Беларуси и России;

— создание и постоянная информационная поддержка компьютерных баз данных о параметрах, необходимых для проведения исследований по оценке риска; развитие компьютерных информационных, прогнозирующих и расчетных программ, ориентированных на оценку риска для здоровья;

— совершенствование подготовки и переподготовки кадров специалистов с высшим медицинским образованием на основе проведения съездов, научных конференций и семинаров;

— осуществление научно-образовательной, редакционно-издательской, учебно-методической, лекционной и просветительской деятельности среди населения пострадавших районов Беларуси и России.

Ректор  
Гомельского государственного  
медицинского университета



И. О. Стома

Вице-президент  
Российской академии  
естественных наук



В. С. Новиков

ISBN 978-985-588-244-3



9

789855

882443





**GOMEL STATE MEDICAL  
UNIVERSITY**