Дискуссии

Яргин С.В.
Преувеличенное восприятие риска асбестообусловленных заболеваний: комментарий 4

Обзоры

Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С.
Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований 15

Лыков А.П.
Эритропоэтин: функции и терапевтический потенциал 29

Лыков А.П.
Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение 40

Николаева Е.И., Сулима А.Н.
Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке 54

Федуличев П.Н.
Роль клеточных факторов в этиопатогенезе остеоартрита 61

Кудряшов В.С., Фатеев И.В., Ким А.Е., Ширяева А.И., Шкарупа А.В., Лемещенко А.В.
Ишемическое прекондиционирование: перспективы применения для коррекции физической работоспособности в военной, экстремальной и спортивной медицине 74

Оригинальные исследования

Анатомия

Баландин А.А., Димидова А.М., Баландина И.А.
Сравнительная характеристика размеров матки в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте по данным ультразвукового исследования 83

Медико-биологические науки

Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Тимофеева Ю.С., Королева Е.Г., Маринкин И.О., Айдагулова С.В.
Особенности полиморфизма регуляторных регионов генов матриксных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3*, *MMP9* у пациенток с миомой матки 89

Клиническая медицина

Зотов В.А., Сафарова А.С., Попов К.О.
Анализ вариантов сокращения длительности симультанных операций в пластической хирургии 98

Кузнецов Ю.С., Дурлештер В.М., Пшуков В.А., Маркин В.В., Крячко А.А., Щупляк С.В., Мурашко Д.С., Рудько В.А.
Пневмомедиастинум как предиктор негативного прогноза у больных коронавирусной пневмонией 103

Организация здравоохранения

Усачева Е.В., Куликова О.М., Свечкарь П.Е., Семенихина М.В.
Качество медицинской помощи в круглосуточном стационаре в условиях пандемии COVID-19 109

Discussions

Jargin S.V.
Exaggerated risk perception of asbestos-related diseases: commentary 4

Reviews

Rybkina V.L., Adamova G.V., Oslina D.S.
The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms 15

Lykov A.P.
Erythropoietin: function and therapeutic potential 29

Lykov A.P.
Mesenchymal stem cells: properties and clinical applications 40

Nikolaeva E.I., Sulima A.N.
Delivery features of pregnant women with a uterine scar 54

Fedulichev P.N.
The role of immune factors in the etiopathogenesis of osteoarthritis 61

Kudryashov V.S., Fateev I.V., Kim A.E., Shiryaeva A.I., Shkarupa A.V., Lemeshchenko A.V.
Ischemic preconditioning: prospects of application for the correction of physical performance in military, extreme and sports medicine 74

Research articles

Anatomy

Balandin A.A., Dimidova A.M., Balandina I.A.
Comparative characteristics of uterine size in the first period of adulthood and old age according to ultrasound examination 83

Biomedical sciences

Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Konenkov V.I., Timofeeva Yu.S., Koroleva E.G., Marinkin I.O., Aidagulova S.V.
Features of matrix metalloproteinases *MMP2*, *MMP3*, *MMP 9* genes regulatory region polymorphism in patients with uterine fibroids 89

Clinical medicine

Zotov V.A., Safarova A.S., Popov K.O.
Analysis of options for reducing the duration of simultaneous operations in plastic surgery 98

Kuznetsov Yu.S., Durleshter V.M., Pshukov V.A., Markin V.V., Kryachko A.A., Shchyplyak S.V., Murashko D.S., Rudko V.A.
Pneumomediastinum as a predictor of negative prognosis in patients with coronavirus pneumonia 103

Public health

Usacheva E.V., Kulikova O.M., Svechkar P.E., Semenikhina M.V.
The quality of medical care in a round-the-clock hospital during the COVID-19 pandemic 109

УДК 616-003.667.6 DOI: 10.18699/SSMJ20230201
Обзор литературы / Review article

Преувеличенное восприятие риска асбестообусловленных заболеваний: комментарий

С.В. Яргин

Российский университет дружбы народов
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Связанный с асбестом риск для здоровья оценивают на основе прошлого опыта, когда содержание асбестовых волокон в воздухе на рабочих местах было выше, чем сегодня. При этом экстраполируют линейную зависимость доза – эффект в область малых доз в соответствии с линейной беспороговой гипотезой. Однако применимость этой гипотезы к малым дозам асбеста не доказана. Волокна часто обнаруживают в легких и плевре посмертно, однако их наличие не доказывает, что заболевание было вызвано асбестом. Можно обоснованно предположить, что целенаправленный поиск мезотелиомы и других связанных с асбестом заболеваний в группах риска привел к росту числа выявленных случаев. По гистологическим и иммунохимическим характеристикам мезотелиомы не всегда отличимы от других опухолей, что способствует гипердиагностике при скрининге в группах риска. Амфиболовый асбест токсичнее, чем хризотил, но имеются противоречия между экспериментальными и эпидемиологическими исследованиями. Достоверные данные можно получить в экспериментах с регистрацией средней продолжительности жизни животных. Очевидно, что отказ от использования асбеста ведет к увеличению ущерба от пожаров, вооруженных конфликтов и дорожно-транспортных происшествий. Запреты на использование асбеста, применяемые в некоторых странах, чрезмерны и должны быть пересмотрены на основе независимых исследований.

Ключевые слова: асбест, пылевые болезни, рак легких, мезотелиома.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Яргин С.В., e-mail: sjargin@mail.ru
Для цитирования: Яргин С.В. Преувеличенное восприятие риска асбестообусловленных заболеваний: комментарий. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):4–14. doi: 10.18699/SSMJ20230201

Exaggerated risk perception of asbestos-related diseases: commentary

S.V. Jargin

Peoples' Friendship University of Russia
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

Abstract

Health risks from asbestos have been evaluated on the basis of professional histories from remote past, when exposures at workplaces were greater than today. The linear no-threshold model has been applied, although its relevance has not been demonstrated. Fibers are often found in the lungs and pleura at post mortem examinations. The finding of fibers does not prove that a disease was caused by asbestos. It can be reasonably assumed that targeted search for mesothelioma and other asbestos-related diseases in exposed people resulted in increased detection rate. Histological and immunochemical characteristics of malignant mesothelioma partly overlap with other cancers, which may contribute to overdiagnosis in exposed populations. Amphibole asbestos is more toxic than chrysotile but there are discrepancies between experimental and epidemiological data. The promising way to obtain reliable information is lifelong animal experiments. Asbestos

bans applied in some countries are excessive and should be reconsidered on the basis of independent research. It can be reasonably assumed that non-use of asbestos-containing brakes, fireproofing, and insulation increases the harm from fires, armed conflicts and traffic accidents.

Key words: asbestos, dust diseases, lung cancer, mesothelioma.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author: Jargin S.V., e-mail: sjargin@mail.ru
Citation: Jargin S.V. Exaggerated risk perception of asbestos-related diseases: commentary. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):4–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230201

Введение

Эта статья подводит итог ранее опубликованным обзорам [1–3]. Риски для здоровья от контакта с асбестом оценивают на основе прошлого опыта, когда концентрация волокон в воздухе на рабочих местах была выше, чем сегодня. Линейная беспороговая гипотеза, известная из области радиационной защиты, использовалась для оценки связанных с асбестом рисков, хотя ее применимость к малым дозам не доказана. Воздух, вода и почва могут быть загрязнены асбестом в результате техногенных воздействий, не связанных с асбестовой промышленностью: земляные работы, перепрофилирование откосов и проходка тоннелей [4, 5]. Асбест в окружающей среде – это постоянный природный компонент. Волокна хризотила и амфиболового асбеста попадают в атмосферу в результате выветривания горных пород [6, 7]. Имеется мнение, что природные источники волокон асбеста в атмосфере превосходят антропогенные [8, 9]. В одном исследовании волокна асбеста обнаружены более чем в 60 % случаев рутинной аутопсии, в том числе у детей [10]. На вскрытиях умерших из групп риска берут на исследование больше образцов тканей легких и плевры, чем обычно; для выявления волокон применяют специальные методы. В результате чаще находят волокна и связанные с асбестом патологические изменения. Обнаружение волокон не доказывает, что заболевание вызвано асбестом. Ингаляция и выделение волокон – постоянные процессы, находящиеся в динамическом равновесии [11]. По аналогии с другими природными факторами можно предположить наличие безвредной (пороговой) концентрации волокон в атмосферном воздухе. Предположение, что «одно волокно убивает», так же не обосновано для асбеста, как и для других веществ, обладающих токсичностью в определенных дозах.

Злокачественную мезотелиому плевры (ЗМП) и рак легкого нередко считают асбестообусловленными, если найдены волокна [12]. Согласно Хельсинкским критериям (Helsinki Criteria), разработанным для оценки причинно-следственной связи мезотелиомы с асбестом, «даже кратковременное или незначительное воздействие следует считать достаточным для того, чтобы мезотелиому можно было определить как связанную с профессиональной деятельностью» [13]. Такой подход ведет к классификации спонтанных случаев как асбестообусловленных. ЗМП может возникать спонтанно как при наличии, так и в отсутствие волокон. Что касается рака легкого, то критерии оставляют место для субъективных суждений: «Кумулятивный эффект должен на вероятностной основе рассматриваться как главный критерий роли асбеста как этиологического фактора рака легкого» [13]. Во внимание нередко принимаются сомнительные данные профессионального анамнеза, полученные от пациента, а в случае его смерти – от родственников и знакомых [12], что может вести к необоснованному признанию профессионального заболевания.

Неасбестовые волокна, вирус SV40, хроническое воспаление (эмпиема, туберкулез), ионизирующее излучение и генетическая предрасположенность служат причинами ЗМП [14–16]. Деятельность человека ведет к распространению в окружающей среде эрионита и других канцерогенных волокон [5]. Имеются указания на то, что SV40 вызвал рост заболеваемости мезотелиомой во всем мире в последние десятилетия, несмотря на запреты на использование асбеста [17]. Рост заболеваемости ЗМП в 1960-х годах совпал с воздействием вируса SV40 на человека в период 1955–1963 гг. (и позже в некоторых странах), когда вакцины против полиомиелита содержали жизнеспособный SV40. Вирус продолжает циркулировать независимо от контаминированных вакцин [17–20]. SV40-подобные последовательности ДНК и вирусный онкобелок находили в ЗМП разных гистологических типов [18, 19]. Антитела к SV40 были обнаружены в сыворотке у 34 % больных ЗМП по сравнению с 20 % у здоровых лиц ($p < 0,05$). Эти данные указывают на роль SV40 в этиологии ЗМП, а также на то, что вирус циркулирует в популяции [19]. После лазерной микродиссекции SV40 обнаружен в клетках ЗМП, но не в окружающей строме [17]. Канцерогенный

эффект SV40 доказан в экспериментах на животных [20]. Мезотелиальные опухоли развились у 100 % хомяков после внутриплевральных инъекций SV40 и у ≥ 50 % – после внутрибрюшинного или внутрисердечного введения [21]. Системные инъекции вызывали мезотелиому примерно у 60 % хомяков [22]. Вирусы могут передаваться при эндоскопии [23]. Среди прочего, бронхоскопия в группах риска могла способствовать распространению SV40. Бронхоскопию применяли при связанном с асбестом бронхите, подозрении на пылевые заболевания и пневмонию [24–28].

Ожидается, что из-за старения населения, учитывая различные канцерогены, большинство мезотелиом в будущем не будет связано с асбестом [29]. ЗМП нечетко отграничена как нозологическая единица; многие ЗМП морфологически сходны с другими опухолями [30]. Отсутствие патогномоничных маркеров затрудняет диагностику, особенно саркоматоидного подтипа ЗМП [31]. По имеющимся оценкам, около 10 % ЗМП в США диагностированы неправильно [32]. В одном исследовании первоначальный диагноз ЗМП был подтвержден в 67 % случаев, пересмотрен в 13 % и остался неопределенным в 20 % случаев [33]. В группах риска патологоанатомы и другие специалисты проводят целенаправленный поиск ЗМП, соответственно, обнаруживается больше ЗМП, причем неизбежна гипердиагностика в пограничных и сомнительных случаях. Несмотря на множество маркеров, ни один из них не обладает достаточной специфичностью [34, 35]. Мезотелин считался перспективным, однако его экспрессия наблюдается в различных видах рака [34–37], но обычно отсутствует в саркоматоидных и примерно в 50 % эпителиоидных ЗМП [38, 39]. Информация о молекулярных характеристиках ЗМП недостаточна [40]. Вышеупомянутые Хельсинкские критерии не дают конкретных рекомендаций по использованию маркеров при скрининге на ЗМП [13, 35]. Отмечена тенденция к переоценке значения иммуногистохимических и молекулярных маркеров [41]. ЗМП могут демонстрировать различные молекулярные характеристики в разных областях одной и той же опухоли, иными словами, отмечаются внутриопухолевая гетерогенность и субклоны [42]. В отличие от других злокачественных опухолей, драйверные мутации при ЗМП четко не определены [43]. Чувствительность цитологических методов относительно низкая [36]. Опухоль, диагностированная как ЗМП с использованием алгоритмов и панелей, не всегда биологически отличается от других опухолей. Вышеизложенное объясняет нечеткое отграничение ЗМП от других видов рака, что способствует гипердиагностике и высокой результативности скрининга в группах риска.

Хризотил и амфиболы

Общепризнанно, что хризотил менее токсичен, чем амфиболовый асбест (актинолит, амозит, антофиллит, крокидолит, тремолит). Однако имеются противоречия, в особенности данных эпидемиологических и экспериментальных исследований. В ряде экспериментов амфиболы и хризотил показали примерно одинаковый уровень канцерогенности [44, 45]. Разница по степени риска рака легкого между хризотилом и амфиболами (амозит и крокидолит) у человека оценивалась в диапазоне от 1:10 до 1:50 [46]. Соотношение рисков мезотелиомы от воздействия асбеста вышеназванных типов оценивалось как 1:100:500 соответственно [33, 46, 47]. В более поздней публикации предложено другое соотношение – 1:5:10 [48]. Те же исследователи признавали, что в экспериментах на животных с вышеназванными типами асбеста образуется примерно одинаковое количество опухолей легких [46]. Нет оснований предполагать существенные межвидовые различия в механизмах выведения волокон из органов дыхания. Ускоренное выведение хризотила из легочной ткани может быть связано с расщеплением волокон и их перемещением в плевру. В результате общее количество фибрилл увеличивается, возможно, вместе с канцерогенным потенциалом. Одной из причин неэффективного выявления волокон хризотила является их продольное расщепление с образованием тонких фибрилл, которые труднее обнаружить [49–55]. Предположительно, чем тоньше волокно (в определенных пределах), тем выше канцерогенный потенциал, поскольку оно лучше проникает в ткани [56]. Хризотил оказался преобладающим асбестовым волокном, обнаруженным в плевре, особенно в плевральных бляшках [57–60]. Отметим, что первичный очаг мезотелиомы чаще встречается не в висцеральной, а в париетальной плевре, куда волокна должны «добраться» из бронхолегочной ткани [61]. Волокна достигают плевры преимущественно по лимфатическим путям [62]. Показано, что хризотил вызывает повреждение ДНК и предопухолевые изменения в культивируемых клетках [63, 64]. Предполагалось, что сравнительно высокая заболеваемость мезотелиомой среди рабочих, имевших контакт с амфиболами, частично обусловлена высокими уровнями воздействия (дозами) [65].

Канцерогенность асбеста и других волокон определяют «3D» – dose, dimensions, durability (доза, размеры, биостойкость) [66]. При одинако-

вой биостойкости различия по канцерогенности связаны с длиной и толщиной волокон [67, 68]. Отмечалось, что используемые в текстильной промышленности длинные волокна хризотила обладают сравнительно высокой токсичностью ввиду их устойчивости к фагоцитозу [69, 70]. Согласно другому исследованию, при ЗМП в легких и плевре преобладали короткие и тонкие волокна хризотила [71]. Хризотиловые волокна могут быть короткими и ломкими, наподобие амфиболовых; предполагалось, что их ингаляция связана с повышенным риском ЗМП [50]. Кроме того, содержание тремолита в хризотиловых продуктах может повышать канцерогенный эффект [70]. В обзоре [57] сделан вывод об отсутствии убедительных доказательств в пользу гипотезы, согласно которой повышенная заболеваемость ЗМП среди работающих с хризотилом обусловлена только примесью тремолита. Сообщалось об увеличении заболеваемости мезотелиомой после воздействия чистого хризотила [72, 73].

Высокий канцерогенный потенциал крокидолита из ЮАР по сравнению с таковым из Боливии может быть обусловлен большей толщиной южноафриканских волокон [74]; возможно, сыграла роль публикация J.C. Wagner et al. [44], которые подчеркивали связь между крокидолитом и ЗМП. Выводы Вагнера основывались преимущественно на эпидемиологических данных, хотя они частично расходились с его же экспериментами [75]; комментарий см. [65]. С учетом длительного латентного периода ЗМП часть эпидемиологических данных Вагнера относились к 1960-м годам, когда концентрация волокон в воздухе на рабочих местах была больше, чем сегодня.

В исследованиях высокого качественного уровня различий между хризотилом и амфиболами было меньше; их было трудно подтвердить, если метаанализ ограничивался работами с высоким качеством оценки экспозиции [47, 76]. Согласно систематическому обзору, оценочные значения риска рака легкого выше после контакта с амфиболами, чем с хризотилом, однако риск был в целом выше в исследованиях среднего, нежели высокого качественного уровня (группу низкого качества не выделяли): соответственно 1,86 и 1,21 ($p < 0,05$) [77]. Значительные различия между исследованиями высокого и низкого качества указывают на конфликт интересов, поскольку, очевидно, легче найти подтверждение предвзятым идеям в некачественных и манипулированных исследованиях. По-видимому, D. Bernstein et al. недооценивали токсичность хризотила [67, 69, 78]. Отмечались сомнительные выводы Бернштейна и поддержка со стороны Квебекского института хризотила [79, 80]. Свои заключения о низкой биостойкости хризотила Д. Бернштейн подтверждал ссылками на собственные работы [67, 78]. Однако результаты его экспериментов объясняли предварительной химической обработкой волокон, вызывающей гидратацию, хрупкость и повреждение [79]. «Протокол исследования Бернштейна является причиной очень короткого периода полураспада волокон, из чего он делает вывод о слабой канцерогенности хризотила. Выводы Бернштейна противоречат результатам, полученным независимыми исследователями. Результаты Бернштейна могут быть объяснены только агрессивной предварительной обработкой волокон» [79].

Разложение кислотами не доказывает растворимости в живых тканях. Растворимость в нейтральной и кислой среде может значительно различаться [80]. В экспериментах с использованием кислой (pH 4) «искусственной лизосомальной жидкости» растворимость хризотила выше, чем у амфиболов [81] (ее pH обычно составляет около 4,5 [82, 83]). В работе [84] различные волокна испытывали в растворе Гэмбла, имитирующем интерстициальную жидкость легких, который представляет собой раствор солей с pH около 7,4 [82, 83]. Хризотил и крокидолит показали очень низкую растворимость [84] – от нескольких нанограммов растворенного кремния на 1 см^2 поверхности волокна (хризотил и крокидолит) до нескольких тысяч нг/см^2 (стекловолокно). Арамидные и углеродные волокна оказались почти нерастворимыми [84]. Публикация [84] имеется в списке литературы D. Bernstein et al. [67], но в обсуждении и заключении эти данные, по-видимому, не учтены. Более того, «Bernstein and colleagues completely ignored the human lung burden studies that refute their conclusion about the short biopersistence of chrysotile» [85]. Многочисленные публикации, не подтверждающие выводов Бернштейна, не цитировались в его обзорах; более подробная информация и ссылки в [3].

Обсуждение и заключение

Россия – крупнейший производитель и потребитель асбеста. Отечественная наука внесла большой вклад в изучение воздействия асбеста на здоровье человека. Преобладает мнение, что при соблюдении необходимых мер современные технологии добычи и переработки асбеста практически безвредны. Действующие в России ПДК обеспечивают безопасные условия труда [86]. Принимаемые рядом стран запретительные меры, сопровождаемые антиасбестовой кампанией в литературе и средствах массовой информации, излишни. Отмечалась необходимость

противодействия антиасбестовой кампании [87]. По отношению к асбесту должны преобладать не запреты, а принцип контролируемого использования. Повышенных рисков у лиц, проживающих вблизи современных предприятий асбестовой индустрии, не выявлено. Результаты эпидемиологических исследований не противоречат существованию безопасной (пороговой) концентрации волокон в воздухе. Генетическая адаптация к определенному уровню ингаляции асбестовых волокон считается возможной [6, 88–90]. Выделение волокон из кровельных материалов при строительстве и эксплуатации зданий незначительно. Концентрация волокон в воздухе помещений на порядок меньше допустимого уровня [91]. Асбестоцементные трубы не снижают качества питьевой воды [92, 93], тем более что волокна заключены в матрицу цементного камня [6].

Аналогично асбестоцементу, токсичность волокон асбокартона снижена в результате агрегации с целлюлозой. Существенного загрязнения воздуха волокнами от автомобильных тормозов не наблюдается, тогда как дорожное движение безопаснее с асбестосодержащими накладками [94, 95]. В процессе торможения асбест превращается в практически безвредный форстерит [96, 97]. Монтаж и ремонт без обработки асбестосодержащих деталей считаются безопасными [95]. На основании изучения 3576 случаев мезотелиомы в России сделано заключение, что асбест не является ни ведущим, ни облигатным ее этиологическим фактором [98]. При исследовании 69 случаев мезотелиомы в Казахстане ни в одном из них не было выявлено контакта с асбестом в анамнезе и географической близости к местам добычи и обработки асбеста [99]. В России добывается почти исключительно хризотил; кроме того, добывали антофиллит и производили синтетический амфиболовый асбест [100]. Низкая токсичность хризотила по сравнению с амфиболами часто подчеркивается, хотя по данному вопросу имелись разночтения [86, 101]. Канцеро-, фибро-, мутагенность и цитотоксичность хризотила подтверждены как в экспериментах, так и в эпидемиологических исследованиях [101, 102].

Эффект скрининга и внимание представителей групп риска к своему здоровью, возможно, приведут к новым сообщениям о повышенной заболеваемости среди контактировавших с асбестом лиц. Это не докажет причинно-следственной связи, но будет способствовать преувеличению рисков, связанных с воздействием малых концентраций волокон в воздухе. Достоверные данные можно получить в экспериментах с регистрацией средней продолжительности жизни животных [3, 103]. Эксперименты с ингаляцией волокон в дозах, сравнимых с таковыми в асбестовой промышленности, не требуют инвазивных процедур, т.е. этически приемлемы. Эксперименты на животных с использованием «концентраций на несколько порядков выше», чем у рабочих [104], имеют ограниченную информативность. Замена асбеста искусственными волокнами не обязательно устранит риски для здоровья [6, 105]. Например, асбестовые волокна и углеродные нанотрубки определенных размеров оказывают токсическое действие посредством сходных механизмов, таких как воспаление и активация макрофагов [106, 107]. Длинные многослойные углеродные нанотрубки признаны Международным агентством по изучению рака (IARC) возможным канцерогеном [105]. Другие заменители асбеста также могут быть токсичными [6]. Необходимо дальнейшее изучение заменителей асбеста, в том числе при ингаляционном воздействии.

Различные типы асбеста имеют технические преимущества и предпочтительные области применения. Амфиболы кислотостойки, термостабильны и долговечны [108]. Асбест – недорогой материал и отличное армирующее волокно. Дорожное движение безопаснее с асбестосодержащими тормозными накладками. Здания из асбоцемента прочны и недороги; их массовое строительство началось в годы Второй мировой войны. Огнезащитные свойства асбеста хорошо известны. Можно обоснованно предположить, что отказ от использования асбеста ведет к увеличению ущерба от пожаров, вооруженных конфликтов и дорожно-транспортных происшествий. Запреты на использование асбеста, применяемые в некоторых странах, должны быть пересмотрены на основе независимых исследований. У некоторых активистов по борьбе с асбестом может быть конфликт интересов, связанный с производством заменителей асбеста или строительными фирмами, выполняющими работы по удалению асбеста из зданий, при которых рабочие подвергаются риску. В заключение, связанная с асбестом наука не должна зависеть от промышленных интересов.

Список литературы / References

1. Яргин С.В. Антиасбестовая кампания и здравый смысл. *Мол. ученый*. 2013;9(56):490–495.

Jargin S.V. Anti-asbestos campaign and common sense. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2013;9(56):490–495. [In Russian].

2. Jargin S.V. Asbestos and mesothelioma: A comment. *Indian J. Occup. Environ. Med*. 2018;22(2):113–114. doi: 10.4103/ijoem.IJOEM_49_18

3. Jargin S.V. Asbestos, mesothelioma and lung cancer: A comment. *Galore International Journal of Health Sciences and Research*. 2017;2(4):19–29.

4. Malinconico S., Paglietti F., Serranti S., Bonifazi G., Lonigro I. Asbestos in soil and water: A review of analytical techniques and methods. *J. Hazard Mater*. 2022;436:129083. doi: 10.1016/j.jhazmat.2022.129083

5. Berry T.A., Belluso E., Vigliaturo R., Gieré R., Emmett E.A., Testa J.R., Steinhorn G., Wallis S.L. Asbestos and other hazardous fibrous minerals: potential exposure pathways and associated health risks. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(7):4031. doi: 10.3390/ijerph19074031

6. Нейман С.М., Везенцев А.И., Кашанский С.В. О безопасности асбестоцементных материалов и изделий. М.: Стройматериалы, 2006. 63 с.

Neiman S.M., Vezentsev A.I., Kashansky S.V. On the safety of asbestos-cement materials and products. Moscow: Building Materials, 2006. 63 p. [In Russian].

7. Янин Е.П. Асбест в окружающей среде. М.: ИМГРЭ, 1997. 177 с.

Yanin E.P. Asbestos in the environment. Moscow: IMGRE, 1997. 177 p.

8. Noonan C.W. Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma. *Ann. Transl. Med*. 2017;5(11):234. doi: 10.21037/atm.2017.03.74

9. Ilgren E., van Orden D.R., Lee R.J., Kamiya Y.M., Hoskins J.A. Further studies of Bolivian crocidolite – Part IV: Fibre width, fibre drift and their relation to mesothelioma induction: Preliminary findings. *Epidemiology Biostatistics and Public Health*. 2015;12:e11167-1. doi: 10.2427/11167

10. Casali M., Carugno M., Cattaneo A., Consonni D., Mensi C., Genovese U., Cavallo D.M., Somigliana A., Pesatori A.C. Asbestos lung burden in necroscopic samples from the general population of Milan, Italy. *Ann. Occup. Hyg*. 2015;59(7):909–921. doi: 10.1093/annhyg/mev028

11. Bayram M., Bakan N.D. Environmental exposure to asbestos: from geology to mesothelioma. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2014;20(3):301–307. doi: 10.1097/MCP.0000000000000053

12. Yang H., Testa J.R., Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr. Treat. Options Oncol*. 2008;9(2-3):147–157. doi: 10.1007/s11864-008-0067-z

13. Wolff H., Vehmas T., Oksa P., Rantanen J., Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand. J. Work Environ. Health*. 2015;41(1):5–15. doi: 10.5271/sjweh.3462

14. Rossini M., Rizzo P., Bononi I., Clementz A., Ferrari R., Martini F., Tognon M.G. New perspectives on diagnosis and therapy of malignant pleural mesothelioma. *Front. Oncol*. 2018;8:91. doi: 10.3389/fonc.2018.00091

15. Røe O.D., Anderssen E., Helge E., Pettersen C.H., Olsen K.S., Sandeck H., Haaverstad R., Lundgren S., Larsson E. Genome-wide profile of pleural mesothelioma versus parietal and visceral pleura: the emerging gene portrait of the mesothelioma phenotype. *PLoS One*. 2009;4(8):e6554. doi: 10.1371/journal.pone.0006554

16. Tomasetti M., Amati M., Santarelli L., Alleva R., Neuzil J. Malignant mesothelioma: biology, diagnosis and therapeutic approaches. *Curr. Mol. Pharmacol*. 2009;2(2):190–206. doi: 10.2174/1874467210902020190

17. Carbone M., Gazdar A., Butel J.S. SV40 and human mesothelioma. *Transl. Lung Cancer Res*. 2020;9(Suppl 1):S47–S59. doi: 10.21037/tlcr.2020.02.03

18. Rotondo J.C., Mazzoni E., Bononi I., Tognon M., Martini F. Association between simian virus 40 and human tumors. *Front. Oncol*. 2019;9:670. doi: 10.3389/fonc.2019.00670

19. Mazzoni E., Bononi I., Rotondo J.C., Mazziotta C., Libener R., Guaschino R., Gafà R., Lanza G., Martini F., Tognon M. Sera from patients with malignant pleural mesothelioma tested positive for IgG antibodies against SV40 large t antigen: the viral oncoprotein. *J. Oncol*. 2022;2022:7249912. doi: 10.1155/2022/7249912

20. Garcea R.L., Imperiale M.J. Simian virus 40 infection of humans. *J. Virol*. 2003;77(9):5039–5045. doi: 10.1128/jvi.77.9.5039-5045.2003

21. Cicala C., Pompetti F., Carbone M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *Am. J. Pathol*. 1993;142(5):1524–1533.

22. Carbone M., Adusumilli P.S., Alexander H.R. Jr., Baas P., Bardelli F., Bononi A., Bueno R., Felley-Bosco E., Galateau-Salle F., Jablons D., …Pass H.I. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J. Clin*. 2019;69(5):402–429. doi: 10.3322/caac.21572

23. Saludes V., Esteve M., Casas I., Ausina V., Martró E. Hepatitis C virus transmission during colonoscopy evidenced by phylogenetic analysis. *J. Clin. Virol*. 2013;57(3):263–266. doi: 10.1016/j.jcv.2013.03.007

24. Милишникова В.В., Лощилов И.Ю., Гладкова Е.В., Аксенова А.О., Туркина Л.А. Эндоскопическая и морфологическая характеристика бронхов и легких при асбестозе и пылевом бронхите у рабочих асботекстильной промышленности. *Гигиена труда и проф. заболевания*. 1990;(7):19–22.

Milishnikova V.V., Loshchilov I.Yu., Gladkova E.V., Aksenova A.O., Turkina L.A. Endoscopic and morphological characteristics of the bronchi and lungs in asbestosis and dust-induced bronchitis in asbestos-textile industry workers. *Gigiyena truda i professional'nyye zabolevaniya = Occupational Health and Occupational Diseases*. 1990;(7):19–22. [In Russian].

25. Лихачева Е.И., Ярина А.Л., Вагина Е.Р., Климина М.С., Обухова Т.И., Довголюк Т.А., Кашанский С.В. Клинические особенности заболеваний легких от воздействия пыли хризотил-асбеста. *Мед. труда и пром. экол*. 2000;(11):30–33.

Likhacheva E.I., Iarina A.L., Vagina E.R., Klimina M.S., Obukhova T.I., Dovgolyuk T.A., Kashanskii S.V.

Clinical features of pulmonary diseases caused by chrysotile asbestos dust. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2000;(11):30–33. [In Russian].

26. Еловская Л.Т., Гурвич Е.Б., Гладкова Е.В., Елфимов А.И. Гигиена труда и состояние здоровья работающих на предприятиях, добывающих и использующих асбест. М.: ВНИИЭСМ, 1991. 74 с.

Elovskaya L.T., Gurvich E.B., Gladkova E.V., Elfimov A.I. Occupational health and health status of workers in enterprises that mine and use asbestos. Moscow: VNIIESM; 1991. 74 p. [In Russian].

27. Казанцев В.А. Применение бронхологической санации для лечения больных внебольничными пневмониями. *Рос. респираторное о-во. 14-й Нац. конгресс:* сб. тр. конгр., Москва, 22–26 июня 2004. М., 2004. С. 361.

Kazantsev V.A. The use of bronchological sanation for treatment of community-acquired pneumonia. *Russian Respiratory Society. 14th National Congress of Lung diseases:* proc. congr., Moscow, 2004 June 22–26. M., 2004. P. 361. [In Russian].

28. Исмагилов Н.М. Осложненная внебольничная пневмония у лиц молодого возраста из организованных коллективов: клинико-морфологическая картина, диагностика и лечение: автореф. дис. … канд. мед. наук. Самара, 2009. 23 с.

Ismagilov N.M. Complicated community-acquired pneumonia in young people from organized groups: clinical and morphological picture, diagnosis and treatment: abstract of thesis… cand. med. sci. Samara, 2009. 23 p. [In Russian].

29. Paustenbach D., Brew D., Ligas S., Heywood J. A critical review of the 2020 EPA risk assessment for chrysotile and its many shortcomings. *Crit. Rev. Toxicol*. 2021;51(5):509–539. doi: 10.1080/10408444.2021.1968337

30. International Agency for Research on Cancer. Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite, and anthophyllite). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2012;100C:219–310.

31. Harris E.J.A., Musk A., de Klerk N., Reid A., Franklin P., Brims F.J.H. Diagnosis of asbestos-related lung diseases. *Expert Rev. Respir. Med*. 2019;13(3): 241–249. doi: 10.1080/17476348.2019.1568875

32. Chen Z., Gaudino G., Pass H.I., Carbone M., Yang H. Diagnostic and prognostic biomarkers for malignant mesothelioma: an update. *Transl. Lung Cancer Res*. 2017;6(3):259–269. doi: 10.21037/tlcr.2017.05.06

33. Goldberg M., Imbernon E., Rolland P., Gilg Soit Ilg A., Savès M., de Quillacq A., Frenay C., Chamming's S., Arveux P., Boutin C., Launoy G., … Brochard P. The French national mesothelioma surveillance program. *Occup. Environ. Med*. 2006;63(6):390–395. doi: 10.1136/oem.2005.023200

34. Schillebeeckx E., van Meerbeeck J.P., Lamote K. Clinical utility of diagnostic biomarkers in malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. Rev*. 2021;30(162):210057. doi: 10.1183/16000617.0057-2021

35. Ferrari L., Carugno M., Mensi C., Pesatori A.C. Circulating epigenetic biomarkers in malignant pleural mesothelioma: state of the art and critical evaluation. *Front. Oncol*. 2020;10:445. doi: 10.3389/fonc.2020.00445

36. Blyth K.G., Murphy D.J. Progress and challenges in mesothelioma: From bench to bedside. *Respir. Med*. 2018;134:31–41. doi: 10.1016/j.rmed.2017.11.015

37. Ho M., Bera T.K., Willingham M.C., Onda M., Hassan R., FitzGerald D., Pastan I. Mesothelin expression in human lung cancer. *Clin. Cancer Res*. 2007;13(5):1571–1575. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2161

38. Pantazopoulos I., Boura P., Xanthos T., Syrigos K. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *Eur. Respir. J*. 2013;41(3):706–715. doi: 10.1183/09031936.00226111

39. Grigoriu B.D., Grigoriu C., Chahine B., Gey T., Scherpereel A. Clinical utility of diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2009;71(1):31–38. doi: 10.4081/monaldi.2009.374

40. Lorenzini E., Ciarrocchi A., Torricelli F. Molecular fingerprints of malignant pleural mesothelioma: not just a matter of genetic alterations. *J. Clin. Med*. 2021;10(11):2470. doi: 10.3390/jcm10112470

41. Creaney J., Dick I.M., Robinson B.W. Discovery of new biomarkers for malignant mesothelioma. *Curr. Pulmonol. Rep*. 2015;4(1):15–21. doi: 10.1007/s13665-015-0106-8

42. Rossi G., Davoli F., Poletti V., Cavazza A., Lococo F. When the diagnosis of mesothelioma challenges textbooks and guidelines. *J. Clin. Med*. 2021;10(11):2434. doi: 10.3390/jcm10112434

43. Cersosimo F., Barbarino M., Lonardi S., Vermi W., Giordano A., Bellan C., Giurisato E. Mesothelioma malignancy and the microenvironment: molecular mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5664. doi: 10.3390/cancers13225664

44. Wagner J.C., Berry G., Skidmore J.W., Timbrell V. The effects of the inhalation of asbestos in rats. *Br. J. Cancer*. 1974;29(3):252–269. doi: 10.1038/bjc.1974.65

45. Davis J.M., Beckett S.T., Bolton R.E., Collings P., Middleton A.P. Mass and number of fibres in the pathogenesis of asbestos-related lung disease in rats. *Br. J. Cancer*. 1978;37(5):673–688. doi: 10.1038/bjc.1978.105

46. Hodgson J.T., Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann. Occup. Hyg*. 2000;44(8):565–601.

47. Lenters V., Vermeulen R., Dogger S., Stayner L., Portengen L., Burdorf A., Heederik D. A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the expo-

sure-response relationships? *Environ. Health Perspect*. 2011;119(11):1547–1555. doi: 10.1289/ehp.1002879

48. Hodgson J.T., Darnton A. Mesothelioma risk from chrysotile. *Occup. Environ. Med*. 2010;67(6):432. doi: 10.1136/oem.2009.052860

49. Kohyama N., Suzuki Y. Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1991;643:27–52. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb24442.x

50. Smith A.H., Wright C.C. Chrysotile asbestos is the main cause of pleural mesothelioma. *Am. J. Ind. Med*. 1996;30:252–266. doi: 10.1002/(SICI)1097-0274(199609)30:3<252::AID-AJIM2>3.0.CO;2-0

51. Asgharian B., Owen T.P., Kuempel E.D., Jarabek A.M. Dosimetry of inhaled elongate mineral particles in the respiratory tract: The impact of shape factor. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2018;361:27–35. doi: 10.1016/j.taap.2018.05.001

52. Coin P.G., Roggli V.L., Brody A.R. Persistence of long, thin chrysotile asbestos fibers in the lungs of rats. *Environ. Health Perspect*. 1994;102(Suppl 5):197–199. doi: 10.1289/ehp.94102s5197

53. Suzuki Y., Yuen S.R. Asbestos fibers contributing to the induction of human malignant mesothelioma. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2002;982:160–176. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04931.x

54. Currie G.P., Watt S.J., Maskell N.A. An overview of how asbestos exposure affects the lung. *BMJ*. 2009;339:b3209. doi: 10.1136/bmj.b3209

55. Yu C.P., Asgharian B., Pinkerton K.E. Intrapulmonary deposition and retention modeling of chrysotile asbestos fibers in rats. *J. Aerosol. Sci*. 1991;22:757–763. doi: 10.1016/0021-8502(91)90068-S

56. Ramada Rodilla J.M., Calvo Cerrada B., Serra Pujadas C., Delclos G.L., Benavides F.G. Fiber burden and asbestos-related diseases: an umbrella review. *Gac. Sanit*. 2022;36(2):173–183. doi: 10.1016/j.gaceta.2021.04.001

57. Stayner L.T., Dankovic D.A., Lemen R.A. Occupational exposure to chrysotile asbestos and cancer risk: a review of the amphibole hypothesis. *Am. J. Public Health*. 1996;86(2):179–186. doi: 10.2105/ajph.86.2.179

58. Sebastien P., Janson X., Gaudichet A., Hirsch A., Bignon J. Asbestos retention in human respiratory tissues: comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. *IARC Sci. Publ*. 1980;(30):237–246.

59. Dodson R.F., Williams M.G. Jr., Corn C.J., Brollo A., Bianchi C. Asbestos content of lung tissue, lymph nodes, and pleural plaques from former shipyard workers. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1990;142(4):843–847. doi: 10.1164/ajrccm/142.4.843

60. Gibbs A.R., Stephens M., Griffiths D.M., Blight B.J., Pooley F.D. Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br. J. Ind. Med*. 1991;48(11):762–770. doi: 10.1136/oem.48.11.762

61. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis.* 2013;34(7):1413–1419. doi: 10.1093/carcin/bgt166

62. Измеров Н.Ф. Асбестообусловленная патология: диагностика, клиника, патоморфология, профилактика и реабилитация. Пособие для врачей. М.: НИИ медицины труда РАМН, 2008. 68 с.

Izmerov N.F. Asbestos-caused pathology: diagnosis, clinic, pathomorphology, prevention and rehabilitation. Manual for doctors. Moscow: Research Institute of Occupational Health, 2008. 68 p.

63. Троицкая Н.А. Сравнительное исследование цитотоксичности пыли углеродных волокон и других волокнистых материалов. *Гигиена и сан.* 1993;(3):28–30.

Troitskaia N.A. A comparative study of cytotoxicity of dust of carbon fibers and other fibrous materials. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 1993;(3):28–30. [In Russian].

64. Кашанский С.В., Коган Ф.М., Малышева Л.Г., Зыкова В.А. Сравнительная оценка фиброгенеза и токсичности асбестосодержащих теплозащитных материалов. *Мед. труда и пром. экол.* 1994;(1):17–21.

Kashanskii S.V., Kogan F.M., Malysheva L.G., Zykova V.A. Comparative evaluation of fibrogenesis and toxicity of asbestos-containing heat-proof materials. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 1994;(1):17–21. [In Russian].

65. Stayner L.T., Dankovic D.A., Lemen R.A. Asbestos-related cancer and the amphibole hypothesis: II. Stayner and colleagues respond. *Am. J. Publ. Health*. 1997;87(4):688–689. doi: 10.2105/ajph.87.4.688-a

66. Gaudino G., Xue J., Yang H. How asbestos and other fibers cause mesothelioma. *Transl. Lung. Cancer Res*. 2020;9(Suppl 1):S39–S46. doi: 10.21037/tlcr.2020.02.01

67. Bernstein D., Dunnigan J., Hesterberg T., Brown R., Velasco J.A., Barrera R., Hoskins J, Gibbs A. Health risk of chrysotile revisited. *Crit. Rev. Toxicol*. 2013;43(2):154–183. doi: 10.3109/10408444.2012.756454

68. Mossman B.T., Lippmann M., Hesterberg T.W., Kelsey K.T., Barchowsky A., Bonner J.C. Pulmonary endpoints (lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev*. 2011;14(1-4):76–121. doi: 10.1080/10937404.2011.556047

69. Bernstein D.M. The health effects of short fiber chrysotile and amphibole asbestos. *Crit. Rev. Toxicol*. 2022; 52(2):89–112. doi: 10.1080/10408444.2022.2056430

70. Hillerdal G., Henderson D.W. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scand. J. Work*

Environ. Health. 1997;23(2):93–103. doi: 10.5271/sjweh.186

71. Suzuki Y., Yuen S.R., Ashley R. Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2005;208(3):201–210. doi: 10.1016/j.ijheh.2005.01.015

72. Frank A.L. Global use of asbestos – legitimate and illegitimate issues. *J. Occup. Med. Toxicol*. 2020;15:16. doi: 10.1186/s12995-020-00267-y

73. Thives L.P., Ghisi E., Thives Júnior J.J., Vieira A.S. Is asbestos still a problem in the world? A current review. *J. Environ. Manage*. 2022;319:115716. doi: 10.1016/j.jenvman.2022.115716

74. Ilgren E., van Orden D.R., Lee R.J., Kamiya Y.M., Hoskins J.A. Further studies of Bolivian crocidolite – Part IV: Fibre width, fibre drift and their relation to mesothelioma induction: Preliminary findings. *Epidemiol. Biostat. Public Health*. 2015;12:e11167-1. doi: 10.2427/11167

75. Wagner J.C., Berry G., Skidmore J.W., Timbrell V. The effects of the inhalation of asbestos in rats. *Br. J. Cancer*. 1974;29:252–269. doi: 10.1038/bjc.1974.65

76. Marsili D., Terracini B., Santana V.S., Ramos-Bonilla J.P., Pasetto R., Mazzeo A., Loomis D., Comba P., Algranti E. Prevention of asbestos-related disease in countries currently using asbestos. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13(5):494. doi: 10.3390/ijerph13050494

77. Kwak K., Kang D., Paek D. Environmental exposure to asbestos and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup. Environ. Med*. 2022;79(3):207–214. doi: 10.1136/oemed-2020-107222

78. Bernstein D.M. The health risk of chrysotile asbestos. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2014;20(4):366–370. doi: 10.1097/MCP.0000000000000064

79. Pezerat H. Chrysotile biopersistence: the misuse of biased studies. *Int. J. Occup. Environ. Health*. 2009;15(1):102–106. doi: 10.1179/107735209799449770

80. Guldberg M., Christensen V.R., Perander M., Zoitos B., Koenig A.R., Sebastian K. Measurement of *in-vitro* fibre dissolution rate at acidic pH. *Ann. Occup. Hyg*. 1998;42(4):233–243. doi: 10.1016/S0003-4878(98)00026-X

81. di Giuseppe D., Zoboli A., Nodari L., Pasquali L., Sala O., Ballirano P., Malferrari D., Raneri S., Hanuskova M., Gualtieri A.F. Characterization and assessment of the potential toxicity/pathogenicity of Russian commercial chrysotile. *American Mineralogist*. 2021;106(10):1606–1621. doi: 10.2138/am-2021-7710

82. Calas A., Uzu G., Martins J.M.F., Voisin D., Spadini L., Lacroix T., Jaffrezo J.L. The importance of simulated lung fluid (SLF) extractions for a more relevant evaluation of the oxidative potential of particulate matter. *Sci. Rep*. 2017;7(1):11617. doi: 10.1038/s41598-017-11979-3

83. Marques M.R.C., Loebenberg R., Almukainzi M. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. *Dissolut. Technol*. 2011;8(3):15–28. doi: 10.14227/DT180311P15

84. Larsen G. Experimental data on *in vitro* fibre solubility. *IARC Sci. Publ*. 1989;(90):134–139.

85. Finkelstein M.M. Letter to the Editor re Bernstein et al: Health risk of chrysotile revisited. *Crit. Rev. Toxicol*. 2013;43(8):707–708. doi: 10.3109/10408444.2013.825762

86. Коган Ф.М. Современные представления о безопасности асбеста. Екатеринбург: АРГО, 1995. 98 с.

Kogan F.M. Modern concept of asbestos safety. Ekaterinburg: ARGO, 1995. 98 p. [In Russian].

87. Еловская Л.Т. Антиасбестовая кампания и конференция по проблеме «Асбест и здоровье». *Мед. труда и пром. экол*. 1997;(9):16–21.

Elovskaia L.T. Anti-asbestos campaign and conference on “Asbestos and health issues”. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 1997;(9):16–21. [In Russian].

88. Коган Ф.М., Кашанский С.В., Плотко Е.Г., Берзин С.А., Богданов Г.Б. К вопросу о действии низких концентраций асбестосодержащих пылей. *Мед. труда и пром. экол*. 1993;(5-6):6–10.

Kogan F.M., Kashanskii S.V., Plotko E.G., Berzin S.A., Bogdanov G.B. Effect of low concentration of asbestos-containing dust. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 1993;(5-6):6–10. [In Russian].

89. Штоль А.В., Плотко Е.Г., Селянкина К.П. Загрязнение атмосферного воздуха асбестосодержащей пылью и здоровье детского населения. *Мед. труда и пром. экол*. 2000;(11):10–13.

Shtol’ A.V., Plotko E.G., Seliankina K.P. Children’s health and environmental air pollution with dust containing asbestos. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology.* 2000;(11):10–13. [In Russian].

90. Цурикова Г.В., Спицын В.А., Гладкова Е.В., Минаева О.П. Биодемографические параметры как индикаторы генетической адаптации к вредным профессиональным факторам (например, асбесту). *Гигиена труда и проф. заболевания*. 1992;(6):28–30.

Tsurikova G.V., Spitsyn V.A., Gladkova E.V., Minaeva O.P. Biodemographic parameters as indicators of genetic adaptation to harmful occupational factors (e.g. asbestos). *Gigiyena truda i professional’nyye zabolevaniya = Occupational Health and Occupational Diseases*. 1992;(6):28–30. [In Russian].

91. Кашанский С.В., Домнин С.Г., Плотко Е.Г., Кузьмин С.В., Селянкина С.В., Лихачева Е.И. Современные проблемы асбеста и перспективные

направления исследований. *Мед. труда и пром. экол.* 2004;(9):16–18.

Kashanskii S.V., Domnin S.G., Plotko E.G., Kuz'min S.V., Seliankina S.V., Likhacheva E.I. Contemporary problems of asbestos and prospective research directions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2004;(9):16–18. [In Russian].

92. Красовский Г.Н., Можаев Е.А. Асбест в питьевой воде (обзор). *Гигиена и сан.* 1993;(6):20–22.

Krasovskii G.N., Mozhaev E.A. Asbestos in drinking water (review). *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 1993;(6):20–22. [In Russian].

93. Репина Ж.В., Шемякина Н.А., Тарская-Лаптева Е.Г. Хризотил-цементные строительные материалы: области применения. Екатеринбург: АМБ, 2009. 151 с.

Repina Zh.V., Chemyakina N.A., Tarskaya-Lapteva E.G. Chrysotile cement building materials. Areas of use. Yekaterinburg: AMB, 2009. 151 p. [In Russian].

94. Яценко А.С., Коган Ф.М., Фомина А.С., Зыкова В.А., Никитина О.В., Ванчугова Н.Н., Богданов Г.Б., Алямовский С.И., Переляева Л.А. Взаимосвязь биологической агрессии с некоторыми физико-химическими свойствами промышленной пыли, вызванной использованием фрикционных инструментов. *Мед. труда и пром. экол.* 1994;(12):29–33.

Iatsenko A.S., Kogan F.M., Fomina A.S., Zykova V.A., Nikitina O.V., Vanchugova N.N., Bogdanov G.B., Aliamovskii S.I., Pereliaeva L.A. Correlation between biologic aggression and some physical and chemical properties of industrial dust caused by use of friction tools. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 1994;(12):29–33. [In Russian].

95. Ковалевский Е.В. Гигиеническая оценка использования асбестосодержащих фрикционных изделий. *Мед. труда и пром. экол*. 2009;(7):1–6.

Kovalevskii E.V. Hygienic evaluation of asbestos-containing friction goods application. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2009;(7):1–6. [In Russian].

96. Яценко А.С., Коган Ф.М. Профессиональная заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований среди лиц, профессионально контактирующих с асбестовой пылью. *Гигиена труда и проф. заболевания*. 1990;(2):10–12.

Iatsenko A.S., Kogan F.M. Occupational morbidity and mortality in malignant neoplasms among persons professionally exposed to asbestos dust. *Gigiyena truda i professional'nyye zabolevaniya = Occupational Health and Occupational Diseases*. 1990;(2):10–12. [In Russian].

97. Яценко А.С., Коган Ф.М., Ельничных Л.Н., Ремизова И.И. Сравнительная оценка фибриногенной активности пыли производства асбестообразующих агрегатов. *Гигиена и сан*. 1991;(8):27–29.

Iatsenko A.S., Kogan F.M., El'nichnykh L.N., Remizova I.I. Comparative evaluation of the dust's fibrinogen activity in asbestos-forming units production. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 1991;(8):27–29. [In Russian].

98. Кашанский С.В. Мезотелиома в России: системный обзор 3576 опубликованных случаев с позиции медицины труда. *Мед. труда и пром. экол*. 2008;(3):15–21.

Kashanskii S.V. Mesothelioma in Russia: systematic review of 3576 published cases from occupational medicine viewpoint. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2008;(3):15–21. [In Russian].

99. Кашанский С.В., Жетписбаев Б.А., Ильдербаев О.З., Ерменбай О.Т. Мезотелиома в Республике Казахстан (обзор). *Гигиена и сан*. 2008;(5):13–17.

Kashanskii S.V., Zhetpisbaev B.A., Il'derbaev O.Z., Ermenbai O.T. Mesothelioma in the Republic of Kazakhstan: a review. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2008;(5):13–17. [In Russian].

100. Григорьева Л.Ф., Макарова Т.А., Корыткова Э.Н., Чигарева О.Г., Гребенщиков Р.Г. Синтетические амфиболовые асбесты. Л.: Наука, 1975. 250 с.

Grigorieva L.F., Makarova T.A., Korytkova E.N., Chigareva O.G., Grebenshchikov R.G. Synthetic amphibole asbestos. Leningrad: Nauka; 1975. 250 p. [In Russian].

101. Пылев Л.Н. Роль модифицирующих факторов в канцерогенном действии асбеста и асбестосодержащих пылей. *Экспериментальная онкология*. 1987;9(5):14–17.

Pylev L.N. The role of modifying factors in the carcinogenic effect of asbestos and asbestos-containing dusts. *Eksperimental'naya onkologiya = Experimental Oncology*. 1987;9(5):14–17. [In Russian].

102. Пылев Л.Н., Смирнова О.В., Васильева Л.А., Хрусталев С.А., Везенцев А.И., Гудкова Е.А., Наумова Л.Н. Экспериментальное обоснование канцерогенной опасности асбестоцементной промышленности и ее продукции. *Гигиена и сан*. 2010;(6):61–65.

Pylev D.N., Smirnova O.V., Vasil'eva L.A., Khrustalev S.A., Vezentsev A.I., Gudkova E.A., Naumova L.N. Experimental rationale for carcinogenic risk of asbestos cement industry and its products. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2010;(6):61–65. [In Russian].

103. Яргин С.В. Переоценка медицинских последствий воздействия малых доз ионизирующего излучения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(4):15–32. [In English]. doi: 10.18699/SSMJ20220402

Jargin S.V. Overestimation of medical consequences of low-dose exposures to ionizing radiation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):15–32. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220402

104. Bernstein D.M., Toth B., Rogers R.A., Kling D.E., Kunzendorf P., Phillips J.I., Ernst H. Evaluation of the dose-response and fate in the lung and pleura of chrysotile-containing brake dust compared to TiO2, chrysotile, crocidolite or amosite asbestos in a 90-day quantitative Inhal Toxicol study – Interim results Part 2: Histopathological examination, Confocal microscopy and collagen quantification of the lung and pleural cavity. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2020;387:114847. doi: 10.1016/j.taap.2019.114847

105. Kane A.B., Hurt R.H., Gao H. The asbestos-carbon nanotube analogy: An update. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018;361:68–80. doi: 10.1016/j.taap.2018.06.027

106. Gupta S.S., Singh K.P., Gupta S., Dusinska M., Rahman Q. Do carbon nanotubes and asbestos fibers exhibit common toxicity mechanisms? *Nanomaterials (Basel)*. 2022;12(10):1708. doi: 10.3390/nano12101708

107. Измеров Н.Ф., Чучалина А.Г. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 792 с.

Izmerov N.F., Chuchalina A.G. Occupational respiratory organs. A national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 792 p. [In Russian].

108. Шанин Н.П., Бородулин М.М., Колбовский Ю.Я. Производство асбестовых технических изделий. Л.: Химия, 1983. 240 с.

Shanin N.P., Borodulin M.M., Kolbovsky Yu.Ya. Production of asbestos technical products. Leningrad: Khimia, 1983. 240 p. [In Russian].

Сведения об авторе:

Яргин Сергей Вадимович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Information about the author:

Sergei V. Jargin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4731-1853, e-mail: sjargin@mail.ru

Поступила в редакцию 28.11.2022
Принята к публикации 28.12.2022

Received 28.11.2022
Accepted 28.12.2022

УДК 571.27:616.006.04 DOI: 10.18699/SSMJ20230202
Обзор литературы / Review article

Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований

В.Л. Рыбкина, Г.В. Адамова, Д.С. Ослина

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России
456780, г. Озерск, Озерское шоссе, 19

Резюме

В работе проведен анализ литературных данных о роли цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований (ЗНО). Цитокины – биологически активные гормоноподобные белки, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме. Цитокины определяют тип и длительность иммунного ответа, стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку, функциональную активность. Комплекс цитокинов, продуцируемых в микроокружении опухоли, играет важную роль в патогенезе ЗНО. Спектры биологических активностей цитокинов в большинстве случаев перекрываются. Один и тот же процесс в клетке может стимулироваться более чем одним цитокином, создавать благоприятную среду для инициации и прогрессирования ЗНО. Иммунная система может распознавать трансформированные клетки. Различные цитокины соответствуют специфическим путям, активируемым рецепторами на поверхности клетки, которые в свою очередь активируют внутриклеточные сигнальные каскады, влияющие на целевые клеточные функции. Гены цитокинов взаимно связаны с онкогенами. Цитокины, которые высвобождаются в ответ на инфекцию, воспаление или в ходе иммунного ответа на антиген, могут подавлять развитие опухоли. В свою очередь цитокины, которые ослабляют апоптоз и способствуют инвазии и метастазированию, усиливают рост опухоли. Цитокины участвуют в инициации, развитии и метастазировании злокачественных новообразований посредством различных механизмов.

Ключевые слова: цитокины, злокачественные новообразования, антиген, пролиферация опухолевых клеток, инициация, метастазирование, прогрессирование, инвазия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Рыбкина В.Л., e-mail: clinic@subi.su
Для цитирования: Рыбкина В.Л., Адамова Г.В., Ослина Д.С. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):15–28. doi: 10.18699/SSMJ20230202

The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms

V.L. Rybkina, G.V. Adamova, D.S. Oslina

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency
456780, Ozersk, Ozerskoe highway, 19

Abstract

The paper analyzes the literature data on the role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms (MN). Cytokines are biologically active, hormone-like proteins that regulate a wide range of processes occurring in the body. Cytokines determine the type and duration of the immune response, stimulation or suppression of cell growth, their differentiation, and functional activity. The complex of cytokines produced in the tumor microenvironment plays an important role in the pathogenesis of MN. The spectra of biological activities of cytokines overlap in most cases. The same process in a cell can be stimulated by more than one cytokine, creating a favorable environment for the initiation and progression of MN. The immune system can recognize transformed cells. Various cytokines correspond to specific pathways activated by receptors on the cell surface, which in turn cause intracellular signaling cascades that affect target cellular functions. Cytokine genes are mutually related to oncogenes. Cytokines, which are released in response to

infection, inflammation, or during an immune response to an antigen, can inhibit tumor development. In turn, cytokines, which weaken apoptosis and promote invasion and metastasis, promote tumor growth. Cytokines are involved in the initiation, development and metastasis of malignant neoplasms through various mechanisms.

Key words: cytokines, malignant neoplasms, antigen, tumor cell proliferation, initiation, metastasis, progression, invasion.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Rybkina V.L., e-mail: clinic@subi.su
Citation: Rybkina V.L., Adamova G.V., Oslina D.S. The role of cytokines in the pathogenesis of malignant neoplasms. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):15–28. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230202

Введение

Иммунная система может распознавать трансформированные клетки. Давно описаны как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции на антигены злокачественных новообразований. Микроокружение злокачественных новообразований (ЗНО) содержит макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения, дендритные клетки (ДК), естественные киллеры (NK) и Т- и В-лимфоциты. [1]. Изучены ассоциированные с опухолью антигены и Т-лимфоциты, способные распознавать опухолеспецифические антигены [2–5]. Активированные иммунные эффекторные клетки, такие как NK, цитотоксические Т-клетки и макрофаги, присутствуют как в месте опухоли, так и в кровотоке пациентов с ЗНО, но иммунный ответ против ЗНО, по-видимому, не эффективен, они прогрессируют несмотря на наличие таких клеток [5, 6]. В ряде работ подробно исследована возможность ускользания опухоли от иммунного ответа или даже подавления иммунитета, вызванного опухолью [6–9]. Кроме того, иммунная система осуществляет «иммунoредактирование» – отбор резистентных клеток опухоли путем элиминации иммуночувствительных злокачественных клеток [10, 11]. Развивающееся позднее ускользание от иммунного надзора определено как отличительный признак ЗНО [12].

Воспалительная микросреда, по-видимому, является постоянным компонентом ЗНО, что свидетельствует о наличии связанной с ними иммунной реакции [1, 13]. Появляется все больше доказательств того, что воспаление способствует развитию ЗНО, а также, что ЗНО создает воспалительную микросреду [14]. Установлено, что клетки ЗНО взаимодействуют с иммунной системой пациента. Цитокины принимают участие во всех иммунных реакциях. Хотя соответствующая стимуляция воспаления может вызвать усиление иммунного ответа против ЗНО, исследования показали, что воспалительные факторы вовлечены в онкогенные процессы. Цитокины вносят вклад в инициацию, развитие и метастазирование ЗНО посредством различных механизмов [15].

Инициация ЗНО

Для инициации и прогрессирования ЗНО требуется активация онкогенных путей и, наоборот, инактивация путей, осуществляющих прекращение развития ЗНО. Их изменение в основном связано с накоплением генетических мутаций и/или эпигенетических воздействий, которые активируют или ингибируют гены, связанные с онкогенными или противоопухолевыми путями соответственно. Хорошо известно, что эти мутации и эпигенетические изменения могут быть результатом врожденной генетической предрасположенности или воздействия внешних мутагенов, таких как канцерогены и ионизирующее излучение. Однако все больше данных свидетельствует о том, что локальное хроническое воспаление само по себе является мощным индуктором мутаций и эпигенетических модификаций без наличия генетической предрасположенности или внешних мутагенов [15]. Воспалительная реакция в тканях предрасполагает к возникновению и прогрессированию в них ЗНО. В экспериментах на мышах установлено, что в воспалительной микросреде макрофаги и нейтрофилы являются продуцентами активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), которые могут вызывать повреждение ДНК, тесно связанное с инициацией процесса онкогенеза [16]. В эксперименте на клетках человека, выделенных из сетчатки глаза, показано, что цитокины, продуцируемые в локальном очаге воспаления, также способны стимулировать выработку АФК и АФА, которые, в свою очередь, повреждают ДНК и способствуют развитию мутаций ДНК [17].

K. Gronke et al. в эксперименте на мышах C57BL/6N обнаружили, что IL-22 может активировать ответ на повреждение ДНК, регулируя экспрессию ряда генов [18]. Мышиные модели позволили обнаружить тот факт, что экспрессия

онкогенов или подавление экспрессии генов-супрессоров опухолей управляются воспалительными цитокинами [19]. На культуре клеток сетчатки человека показано, что они могут напрямую изменять эпигеном клеток, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и экспрессию регуляторных РНК, которые, в свою очередь, активируют онкогенные пути и инактивируют пути подавления опухолей. [20]. С другой стороны, исследования различных типов рака человека показали, что сами воспалительные цитокины подвержены эпигенетическим изменениям при ЗНО [21, 22]. J.L. Langowski et al. продемонстрировали, что мыши с дефицитом IL-23p19 устойчивы к развитию папиллом кожи, индуцированным DMBA/TPA. Сообщалось, что экспрессии одного IL-23 у мышей было достаточно, чтобы вызвать быстрое (3–4 недели) развитие аденомы кишечника *de novo* с 100 % частотой [23]. В клетках яичников человека длительное воздействие TNF *in vitro* способствовало высокой экспрессии маркеров ЗНО [24].

Хроническая активность IL-17 приводит к возникновению микроокружения, благоприятного для роста опухоли. Этот эффект зависит от его способности индуцировать продукцию медиаторов воспаления, мобилизующих миелоидные клетки [25] и изменение фенотипа стромальных клеток путем усиления пролиферации ассоциированных с ЗНО фибробластов у мышей. Кроме того, литературные данные указывают на то, что стимуляция IL-17 способна напрямую вызывать пролиферацию клеток (например, кератиноцитов и эпителиальных клеток кишечника) посредством активации митогенных сигнальных путей. IL-17 индуцирует появление популяции клеток-предшественников с высоким пролиферативным потенциалом при воспалении кишечника. Передача сигналов IL-17 в трансформированных энтероцитах способствует образованию аденомы у мышей [26–29]. Таким образом, провоспалительные цитокины могут создать благоприятную среду для инициации ЗНО.

Прогрессирование злокачественных новообразований

Воспаление участвует в прогрессировании ЗНО. Исследования свидетельствуют о том, что в клеточных или молекулярных процессах участвуют различные воспалительные факторы, которые способствуют росту и прогрессированию опухоли [15]. В частности, как показано на мышиных моделях опухолей, NF-κB играет важную роль в регуляции микроокружения опухоли (ОМО). Он контролирует экспрессию цитокинов, которые регулируют рост и миграцию клеток [30, 31]. Взаимодействуя с цитокинами, факторы транскрипции, такие как NF-κB, создают сложную систему, которая обеспечивает существенное увеличение размеров опухолей. Цитокины способствуют ангиогенезу, ингибированию иммунного ответа, регуляции метаболизма, что приводит к развитию ЗНО [1, 32, 33].

Внутри ОМО цитокины опосредуют межклеточные взаимодействия, способствуя росту опухоли. В настоящее время известно, что индуцированная опухолью продукция цитокинов и воспаление в ОМО ускоряют развитие ЗНО [15, 34]. Доказательства роли цитокинов в росте опухоли получены в экспериментах с использованием мышиной модели ЗНО, ассоциированного с колитом, в которых инактивация NF-κB в миелоидных клетках снижала экспрессию цитокинов и уменьшала размер опухоли [35]. Как показано в многочисленных исследованиях на животных, NF-κB является регулятором многих цитокинов, участвующих в индукции клеточного роста, пролиферации и рекрутировании клеток, которые формируют ОМО [36]. Изучение опухолей животных и человека свидетельствует о том, что передача сигналов воспалительными цитокинами, индуцированными NF-κB, включая IL-1, IL-6, TNF, IL-8, IL-17, IFNγ, CCL-5 [37], способствует росту опухоли за счет индукции клеточной пролиферации [38] как аутокринным, так и паракринным образом [39, 40].

Участие цитокинов в росте опухоли также проявляется в активации KRAS – наиболее часто мутирующей изоформы онкогена RAS, встречающейся примерно в 20–25 % всех случаев ЗНО человека [41]. KRAS конститутивно активирует NF-κB и регулирует экспрессию цитокинов, при этом наиболее активным секретируемым цитокином является IL-6, что подтверждено исследованиями на кератиноцитах, меланоцитах, моноцитах, фибробластах и эпителиальных клетках человека и мыши [42]. IL-6 играет важную роль в индуцировании роста опухоли, поскольку он взаимодействует с рецептором JAK, вызывая активацию STAT-3. Затем STAT-3 активирует онкогены, такие как MCL-1, что установлено на клетках лейкоза человека [43], и гены, участвующие в пролиферации, такие как Cyclin-D1, как показано на мышиных эмбриональных фибробластах и эмбриональных клетках почки человека [44]. Эти события приводят к индукции пролиферации клеток ЗНО. IL-6 способствует пролиферации опухолевых клеток при многих видах ЗНО, включая плоскоклеточный рак полости рта человека [45], рак предстательной железы человека [46] и рак толстой кишки человека [47]. Сывороточная концентрация IL-6 повышена при различных

типах ЗНО человека (рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта [48], рак яичников [49]) и связана со стадией опухоли и прогнозом [50–53].

Ген-супрессор опухоли p53 играет центральную роль в индукции апоптоза. Несколько исследований, проведенных на мышах, показали, что мутанты p53 могут пролонгировать TNF-индуцированную активацию NF-κB и способствовать выживанию и пролиферации опухолевых клеток [54, 55]. Кроме того, TNF напрямую стимулирует пролиферацию клеток рака молочной железы человека через петлю положительной обратной связи TNFR-1/NF-κB/STAT-3 [56], а также участвует в развитии индуцированного катепсином С гепатоцеллюлярного ЗНО человека [57]. На мышиной модели рака яичников установлено, что в ОМО TNF может стимулировать секрецию IL-17 [58] и IL-11 клетками MDA-MB-231 рака молочной железы человека [59], это указывает на непрямое действие TNF на усиление роста опухоли. Злокачественные клетки саркомы и рака легкого мышей конститутивно продуцируют небольшое количество TNF, который способствует повышению проницаемости сосудов и развитию плеврального выпота на модели рака легкого [60, 61].

Показано увеличение содержания TNF в сыворотке крови больных различными типами рака: рак легкого [62], колоректальный рак [63] и рак желудка [64]. Таким образом, TNF является мощным иммуностимулирующим цитокином, обладающим как локальным действием в микроокружении опухоли, так и потенциальными системными эффектами. В сформировавшихся опухолях TNF способствует поддержанию провоспалительной среды.

Клетки различных ЗНО человека часто секретируют большое количество TGFβ, который подавляет иммунный ответ [65]. Повышенная концентрация TGFβ обнаружена в сыворотке крови пациентов с глиобластомой [66].

В эксперименте на дендритных клетках человека установлено, что противовоспалительный цитокин IL-10 может активировать STAT-3 [67], что приводит к пролиферации клеток рака желудка человека *in vitro* [68]. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что IL-10 вызывает опухолевую прогрессию благодаря своей способности подавлять иммунный ответ [68]. Исследование ткани рака желудка человека показало, что уровень IL-10 повышен по сравнению с нормальной тканью и что цитокин стимулирует пролиферацию опухоли и миграцию ее клеток и ингибирует апоптоз. Кроме того, уровень IL-10 в сыворотке пациентов с раком желудка [68], шейки матки [69] и молочной железы [70] был выше, чем у здоровых лиц [68]. Метаанализ 1788 пациентов с ЗНО показал, что увеличение содержания IL-10 в сыворотке крови коррелирует со снижением выживаемости как при солидных раках, так и при злокачественных заболеваниях крови [71]. Повышение концентрации IL-10 в сыворотке, приводящее к иммуносупрессии, по-видимому, является общим признаком прогрессирующего рака.

Экспрессия IL-23 повышена при многих ЗНО человека [72]. Показано, что наличие дефицита у мышей IL-23p19 или лечение антителами против IL-23p19 увеличивает инфильтрацию Т-клеток CD8+ в кожу, обработанную DMBA/TPA [23]. Культивирование клеток плоскоклеточной карциномы полости рта человека с IL-23 способствовало их пролиферации [73].

Основная роль IL-12 заключается в содействии дифференцировке клеток Th1 и индукции продукции IFNγ. У мышей с дефицитом IL-12/23p40 или IFNγ после введения химического канцерогена метилхолантрена-А увеличивалась скорость роста и частота возникновения опухоли по сравнению с контрольной группой дикого типа [74]. IL-12 и IFNγ могут модулировать микроокружение опухоли, чтобы оно в большей степени способствовало противоопухолевому иммунитету, ингибируя ангиогенез и стимулируя размножение внутриопухолевых Treg, что показано на модели рака молочной железы у мышей [75]. Экспрессия IL-12, по-видимому, снижена при некоторых типах рака человека, в том числе при раке молочной железы [76], колоректальном раке [77]. Следовательно, связанное с ЗНО подавление IL-12 может нарушать функции эффекторных клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, создавая таким образом среду иммунной толерантности.

Роль IFNγ в канцерогенезе неоднозначна. IFN-γ индуцировал апоптоз клеток A549 и H460 немелкоклеточного рака легкого [78], уменьшал количество эндотелиальных клеток и вызывал деструкцию кровеносных сосудов, а затем способствовал некрозу опухолевой ткани при трансплантационной плазмоцитоме J558L у мышей BALB/c и NOD/SCID [79]. Цитокин индуцировал экспрессию белка II класса системы гистосовместимости, HLA-DR, который необходим для распознавания антигена CD4+ Т-клетками, повышал экспрессию белков I класса системы гистосовместимости и генов, необходимых для процессинга антигена [80]. Следовательно, уменьшение концентрации IFNγ у пациентов с раком оказывает негативное влияние на экспрессию главного комплекса гистосовместимости. Снижение экс-

прессии антигенов главного комплекса гистосовместимости класса I и II ухудшает иммунное распознавание опухоли.

Установлено, что концентрация IFNγ в ОМО определяет, будет ли функция данного цитокина про- или противоопухолевой. Клетки немелкоклеточного рака легкого A549 и H460 после введения низких доз IFNγ в культуральную среду приобретали метастатические свойства, а введение высоких доз цитокина приводило к гибели клеток [78]. При сравнении нескольких моделей опухолей мышей обнаружено, что в присутствии цитотоксических лимфоцитов, продуцирующих IFNγ, в раковых клетках развивается генетическая нестабильность [81]. На мышиных моделях выявлено, что IFNγ способствует ускользанию ЗНО от иммунного ответа, ослабляет иммунный ответ Т-клеток [82]. Следовательно, интерферон II типа влияет на рост опухоли не только прямо, но и опосредованно, модулируя NK- и Т-клеточный иммунный ответ в ОМО. В качестве теоретически ожидаемого последствия вышеупомянутого снижения IL-12 уменьшение продукции IFNγ в лимфоцитах, NK или мононуклеарных клетках периферической крови пациентов описано при уротелиальном раке [83], раке легкого [84]. Таким образом, уменьшение выработки IFNγ представляет собой распространенную иммунную дисфункцию, связанную с ЗНО.

IL-18 был обнаружен как фактор, индуцирующий IFNγ, который играет критическую роль в воспалительном и иммунном ответе. Как установлено в эксперименте на мышах, он стимулирует NK и Т-клетки и усиливает иммунный ответ Th1. Эти активированные иммуноциты эффективно уничтожают раковые клетки [85]. Однако показано, что IL-18 способствует прогрессированию опухоли. В раковых клетках (лимфома Беркитта, В-лимфобластома, острый В-клеточный лейкоз, плоскоклеточный рак кожи, меланомные клеточные линии) выявляется более высокая экспрессия IL-18 [86] по сравнению с неопухолевыми клетками *in vitro*. На клеточной линии рака желудка SNU-60 установлено, что IL-18 способен индуцировать ангиогенез [87]; на клеточной линии рака шейки матки C33A IL-18 усиливал пролиферацию и способствовал ускользанию опухоли от иммунного надзора [88]. В супернатанте культуры клеток рака молочной железы выявлен повышенный уровень IL-18 по сравнению с супернатантом культуры здоровых эпителиальных клеток молочной железы [89].

MIF способствует онкогенезу, ингибируя классический ген-супрессор опухоли *p53*, что показано на мышиных эмбриональных фибробластах [90]. На клеточных линиях установлено, что MIF стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов TNF, IFNγ, IL-1β, IL-6 и IL-8 по цепи положительной обратной связи [91]. Гиперэкспрессия MIF обнаружена у больных раком яичников [92], предстательной железы [93]. MIF является провоспалительным цитокином, играющим решающую роль во врожденном иммунитете. Повышение его экспрессии при ЗНО является еще одним фактором, указывающим на то, что в микроокружении рака формируется устойчивое воспаление.

При исследовании прогностического значения уровня IL-2 в сыворотке крови пациентов с запущенным немелкоклеточным раком легкого показано, что у всех больных он выше, чем у здоровых доноров. Однако прогрессирование заболевания было связано со снижением содержания IL-2 [94]. Иммуногенность ЗНО может быть усилена местным введением IL-2, что показано при лимфоме и раке легкого у мышей [95], а спонтанно регрессирующие опухоли связаны с увеличением синтеза мРНК IL-2 у пациентов с меланомой [96].

В экспериментах на мышах установлено, что стимулирующее действие хемокина IL-8 на опухолевую прогрессию реализуется через иммунные (рекрутирование нейтрофилов) и неиммунные (ангиогенез, пролиферация опухолевых клеток) механизмы [97]. Уровень IL-8 повышен у пациентов с различными видами рака, в частности толстой кишки [98]; более высокое содержание циркулирующего IL-8, по-видимому, коррелирует с более поздней стадией и опухолевой массой [99, 100].

Сообщалось, что IL-17 обладает функцией подавления опухолей в некоторых моделях рака на мышах и при некоторых видах рака у человека [101]. Однако показано, что IL-17, мощный провоспалительный цитокин, способствует образованию, росту и метастазированию опухолей. Ингибирование IL-17 ослабляет онкогенез на моделях ЗНО у мышей [102]. В подтверждение этих доклинических данных более высокий уровень сывороточного IL-17 связан с плохим прогнозом для различных солидных опухолей у онкологических больных [103]; несколько полиморфизмов IL-17A ассоциированы с предрасположенностью к раку у людей [104].

Индукция иммуносупрессивных миелоидных клеток связана с прогрессией опухоли в моделях IL-17-зависимого рака у мышей, включая рак легкого [102] и молочной железы [105]. Предложено два основных механизма, лежащих в основе опухолевой прогрессии, опосредованной миелоидными клетками, мобилизованными IL-17. Во-первых, несколько исследований *in vivo* на мыши-

ной модели рака молочной железы подтверждает идею о том, что IL-17-зависимые миелоидные клетки способствуют прогрессированию опухоли посредством ингибирования противоопухолевого иммунитета [105]. Во-вторых, показано, что миелоидные клетки, мобилизованные IL-17, экспрессируют ангиогенные факторы, включая Bv8 и MMP-9, и стимулируют ангиогенез в некоторых типах опухолей у мышей [106], способствуя их прогрессированию за счет усиления васкуляризации. Росту опухоли способствует IL-22. Он усиливает пролиферацию опухолевых клеток, защищает их от апоптоза и способствует привлечению иммуносупрессивных иммуноцитов и освобождению про- и противовоспалительных цитокинов клетками рака легкого и плоскоклеточного рака полости рта человека [107].

Цитокины при метастазировании и инвазии злокачественных новообразований

На модели рака легкого мышей C57BL/6J установлено, что воспаление является одной из причин метастатического процесса [108]. Метастазирование опухоли сопровождается миграцией и посевом раковых клеток, выживанием ранней метастатической колонии и создания нового ОМО [109]. Клеточные программы, такие как эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), также оказывают положительное влияние на подвижность раковых клеток, способствуя тем самым инвазии и метастазированию, что показано в многочисленных экспериментах на животных. Воспалительные цитокины играют важную роль в развитии ЗНО и воспаления, влияя на многие аспекты метастазирования рака [110].

Процесс метастазирования в окружающие ткани и далее происходит по лимфатическим или кровеносным сосудам. Медиатором воспаления, который способствует ЭМП, является TGFβ, он индуцирует ЭМП в различных культурах эпителиальных клеток [111]. Цитокины IL-1β, TNF и IL-6 могут также усиливать ЭМП. Показано, что IL-6 способствует ЭМП при раке головы и шеи у мышей SCID [112], TGFβ – при раке легкого, что продемонстрировано на клеточной линии рака легкого человека A549 [113]. На клеточных линиях рака груди человека MCF-7, HCC-1954 и MDA-MB-231 установлено, что как TNF, так и IL-6 активируют NF-κB, который непосредственно способствуют ЭМП [114]. На модели клеточной линии A549 установлено, что IL-1β способствует ЭМП посредством эпигенетических модификаций при немелкоклеточном раке легкого [115].

Ангиогенез имеет решающее значение для выживания опухолевой колонии, поскольку сформированные кровеносные сосуды обеспечивают раковые клетки питательными веществами и кислородом и создают условия для их метастазирования. На моделях кроликов и мышей показано, что ангиогенез индуцируется несколькими факторами, включая VEGF, FGF [116], IL-8 [117] и TGFβ [118], в основном секретируемыми клетками ЗНО, но также и ассоциированными с опухолью макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ОМО. На модели мышей BALB/c nu/nu продемонстрировано, что IL-6 является мощным индуктором секреции факторов ангиогенеза клетками ОМО [119]. С помощью мышиных моделей установлено, что TNF способствует дифференцировке миелоидных клеток в эндотелиальные, необходимые для ангиогенеза [120]. Лимфангиогенез может быть вызван раковыми клетками за счет секреции VEGF-C, что показано посредством многочисленных экспериментов на животных [121]. После образования кровеносных и лимфатических сосудов может происходить метастатическое распространение раковых клеток, которое усиливают циркулирующие цитокины – например, IL-17, высвобождаемый Th17-клетками, что установлено на модели рака молочной железы у мышей K14cre;CdhF/F;Trp53F/F (KEP) [105]. На культурах клеток плоскоклеточного рака головы и шеи CAL27CAL27 показано, что и IL-6, и TNF, продуцируемые миелоидными клетками в ОМО, могут напрямую стимулировать метастазирование и инвазию [112].

IL-11 может усиливать рост наиболее инвазивной подгруппы клеток рака молочной железы *in vitro* [122]. Кроме того, TNF способен активировать экспрессию транскрипционного фактора, тем самым индуцируя ЭМП, что показано на моделях клеточных культур гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, папиллярного рака щитовидной железы, рака молочной железы [123]. На мышиных моделях рака молочной железы, легких, печени и других CXCR4-позитивных видов ЗНО установлена возможность их метастазирования органоспецифическим и CXCL12-зависимым образом, при этом в метастазировании участвуют CXCR4 и лиганд CXCL12 [124].

В эксперименте по исследованию метастазирования меланомы B16F10 на мышах дикого типа в сравнении с мышами IL-23p19$^{-/-}$, IL-12p40$^{-/-}$, IL-12p35$^{-/-}$ и IL-17A$^{-/-}$ установлено подавление IL-23 антиметастатической функции NK-клеток, возможно, опосредованно продуцируемым ими IFNγ [125]. На модели меланомы мышей Ncr1+/gfp и Ncr1gfp/gfp IFNγ, продуцируемый NK-клетками, уменьшал количество метастазов [126]. Однако резецированные опухоли пациентов с немелкоклеточным раком легкого, поме-

щеннные в культуральную среду, после введения в среду низких доз IFNγ приобретали метастатические свойства [127]. Как показано на мышах BALB/c и дефицитных по Т-клеткам BALB/c nude с раком толстого кишечника, низкие дозы IFNγ, генерируемые в опухоли, могут повышать выживаемость опухолевых клеток и усиливать их метастатический потенциал [128]. Кроме того, выполнение экспериментов по ксенотрансплантации стволовых клеток рака человека мышам NOD/SCID позволило установить, что IFNγ способствует формированию метастатической ниши путем трансформации раковых стволовых клеток в метастатические посредством индукции хемокинового рецептора, а именно CXCR4, тем самым усиливая их миграционный и инвазивный потенциал [129]. Опосредованная через другие механизмы прометастатическая активность IFNγ наблюдалась в клетках рака предстательной железы, где он способствовал ЭМП у мышей SCID [130]. Предполагается, что избирательная активация рецепторов IFNγ на отдельных клетках кровеносных сосудов определяет роль цитокина в опухолевой прогрессии. Нейтрофилы также способны стимулировать метастазирование; в модели спонтанного рака молочной железы на мышах устранение индуцированных опухолью нейтрофилов Ly6G+ приводило к значительному уменьшению метастазов в легкие и лимфатические узлы [105].

Также показано, что ингибирование IL-17 подавляет метастазирование в моделях меланомы у мышей C57BL/6 и Il17$^{-/-}$ [131]. Ключевой функцией IL-23, по-видимому, является его способность стимулировать метастазирование опухоли посредством активирования проангиогенных факторов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия IL-23 может вызывать метастазирование рака пищевода у пациентов [132]. IL-23 непосредственно повышал экспрессию MMP-9 и сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF-C в клеточных линиях рака пищевода человека, чтобы облегчить ЭМП и миграционную способность *in vitro* [132]. IL-18 способен усиливать метастазирование, что установлено в эксперименте на мышах B16F10 и B16F10/IL-18 с антисмысловым трансфектантом [133].

Заключение

Иммунные реакции у больных раком изучались при разных типах ЗНО. Хотя иммуностимулирующие цитокины участвуют в локальном воспалении, связанном с ЗНО, раковые клетки, по-видимому, защищены от эрадикации за счет опосредованной цитокинами локальной иммуносупрессии. Цитокины, продуцируемые опухолями, могут играть ключевую роль в этом дефекте. Выявленный клинический цитокиновый паттерн свидетельствует об одновременной иммуностимуляции и иммуносупрессии у онкологических больных с повышением концентрации MIF, TNFα, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 и TGFβ. Функциональным следствием этого цитокинового паттерна является индуцированная опухолью иммунная стимуляция, опосредующая иммунoредактирование, с одновременной первоначально местной, а на более поздних стадиях – генерализованной иммуносупрессией, которая защищает раковые клетки.

Воспалительный процесс, по-видимому, поддерживается стимулирующими цитокинами и клетками Th17, в то время как центральный дефект экспрессии IL-12, IFNγ, HLA-DR предотвращает уничтожение раковых клеток, поскольку приводит к нарушению распознавания антигена и дисфункции эффекторных клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Конечным результатом формирования этого цитокинового паттерна является угнетение врожденных эффекторных клеток, в частности, ингибирование NK-клеток, опосредованное через IL-12, и подавление специфического иммунного распознавания и ответа из-за снижения экспрессии HLA-DR, несмотря на рекрутирование неэффективных иммунных клеток за счет IL-6 и IL-8. Описанная модель цитокиновой реакции теоретически может привести к нарушению активации макрофагов и связанных с ними функциональных цепей [14, 134].

Кроме того, теория иммунoредактирования описывает процесс отбора, который берет начало в функционирующей иммунной системе и, в конечном итоге, приводит к образованию опухолевых клеток, устойчивых к потенциальным иммунным атакам. Гипотеза о том, что паранеопластическая иммунная реакция является индуцированной ЗНО, однородной и независимой от типа ЗНО, основана на данных множества клинических исследований, которые сообщают о последовательной и общей картине цитокиновых реакций при различных типах ЗНО.

Обзор литературных данных свидетельствует о том, что цитокины влияют на инициацию, развитие и метастазирование ЗНО через сложную систему взаимодействий. Широкий спектр цитокинов, транскрипционных факторов, иммунных

и стромальных клеток является фундаментальным компонентом этой системы.

Список литературы / References

1. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883–899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025

2. Knuth A., Danowski B., Oettgen H.F., Old L.J. T-cell-mediated cytotoxicity against autologous malignant melanoma: analysis with interleukin 2-dependent T-cell cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984;81:3511–3515. doi: 10.1073/pnas.81.11.3511

3. van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., de Plaen E., van den Eynde B., Knuth A., Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* 1991;254:1643–1647. doi:10.1126/science.1840703

4. Sahin U., Tureci O., Pfreundschuh M. Serological identification of human tumor antigens. *Curr. Opin. Immunol.* 1997;9:709–716. doi: 10.1016/s0952-7915(97)80053-2

5. Lee P.P., Yee C., Savage P.A., Fong L., Brockstedt D., Weber Y.S., Johnson D., Swetter S., Thompson J., Greenberg P.D., Roederer M., Davis M.M. Characterization of circulating T cells specifi c for tumor-associated antigens in melanoma patients. *Nat. Med.* 1999;5:677–685. doi: 10.1038/9525

6. Whiteside T.L. Inhibiting the inhibitors: evaluating agents targeting cancer immunosuppression. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2010;10:1019–1035. doi: 10.1517/14712598.2010.482207

7. Frey A.B., Monu N. Effector-phase tolerance: another mechanism of how cancer escapes antitumor immune response. *J. Leukoc. Biol.* 2006;79:652–662. doi: 10.1189/jlb.1105628

8. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat. Rev. Cancer.* 2005;5:263–274. doi: 10.1038/nrc1586

9. Горелов А.И., Симбирцев А.С., Журавский Д.А., Горелова А.А. Ингибиторы PD-1/PD-L1 в лечении рака мочевого пузыря: от медиатора иммунного ответа к таргетной терапии. *Урол. ведомости.* 2018;8(2):64–72. doi: 10.17816/uroved8264-72

Gorelov A.I., Simbirtsev A.S., Zhuravskij D.A., Gorelova A.A. PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of bladder cancer: from immune response mediator to targeted therapy. *Urologicheskie vedomosti = Urology Reports.* 2018;8(2):64–72. [In Russian]. doi: 10.17816/uroved8264-72

10. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6:836–848. doi: 10.1038/nri1961

11. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004;21:137–148. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017

12. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013

13. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. *Сиб. онкол. ж.* 2017;16(3):65–78. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78

Savel'eva O.E., Perel'muter V.M., Tashireva L.A., Denisov E.V., Isaeva A.V. Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2017;16(3):65–78. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78

14. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454:436–444. doi: 10.1038/nature07205

15. Greten F.R., Grivennikov S.I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019;51(1):27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025

16. Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C. Radical causes of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3:276–285. doi: 10.1038/nrc1046

17. Dongli Y., Elnera S.G., Biana Z.M., Tillb G.O., Pettya H.R., Elner V.M. Proinflammatory cytokines increase reactive oxygen species through mitochondria and NADPH oxidase in cultured RPE cells. *Exp. Eye Res.* 2007;85(4):462–472. doi: 10.1016/j.exer.2007.06.013

18. Gronke K., Hernández P.P., Zimmermann J., Klose C.S.N., Kofoed-Branzk M., Guendel F., Witkowski M., Tizian C., Amann L., Schumacher F., … Diefenbach A. Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress. *Nature.* 2019;566:249–253. doi: 10.1038/s41586-019-0899-7

19. Grivennikov S.I. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Semin. Immunopathol.* 2013;35:229–244. doi: 10.1007/s00281-012-0352-6

20. Yang Z.H., Dang Y.-Q., Ji G. Role of epigenetics in transformation of inflammation into colorectal cancer. *World J. Gastroenterol*. 2019;25(23):2863–2877. doi: 10.3748/wjg.v25.i23.2863

21. Yasmin R., Siraj S., Hassan A., Khan A.R., Abbasi R., Ahmad N. Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and associated genes in human malignancies. *Mediat. Inflammation.* 2015;2015:201703. doi:10.1155/2015/201703

22. Louis I.V.S., Bohjanen P.R. Post-transcriptional regulation of cytokine and growth factor signaling in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;33:83–93. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.11.004

23. Langowski J.L., Zhang X., Wu L., Mattson J.D., Chen T., Smith K., Basham B., McClanahan T., Kastelein R.A., Oft M. IL-23 promotes tumour incidence

and growth. *Nature*. 2006;442:461–465. doi: 10.1038/nature04808

24. Kwong J., Chan F.L., Wong K., Birrer M.J., Archibald K.M., Balkwill F.R., Berkowitz R.S., Mok S.C. Inflammatory cytokine tumor necrosis factor a confers precancerous phenotype in an organoid model of normal human ovarian surface epithelial cells. *Neoplasia.* 2009;11(6):529–541. doi: 10.1593/neo.09112

25. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat. Immunol.* 2017;18:612–621. doi: 10.1038/ni.3742

26. Qian Y., Liu C., Hartupee J., Altuntas C.Z., Gulen M.F., Jane-Wit D., Xiao J., Lu Y., Giltiay N., Liu J., … Li X. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat. Immunol.* 2007;8:247–256. doi: 10.1038/ni1439

27. Göktuna S.I., Shostak K., Chau T.L., Heukamp L.C., Hennuy B., Duong H.Q., Ladang A., Close P., Klevernic I., Olivier F., … Chariot A. The prosurvival IKK-related kinase IKKε integrates LPS and IL17A signaling cascades to promote Wnt-dependent tumor development in the intestine. *Cancer Res.* 2016;76:2587–2599. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1473

28. Zepp J.A., Zhao J., Liu C., Bulek K., Wu L., Chen X., Hao Y., Wang Z., Wang X., Ouyang W., … Li X. IL-17A-induced PLET1 expression contributes to tissue repair and colon tumorigenesis. *J. Immunol.* 2017;199:3849–3857. doi: 10.4049/jimmunol.1601540

29. Wang K., Kim M.K., Caro G., Wong J., Shalapour S., Wan J., Zhang W., Zhong Z., Sanchez-Lopez E., Wu L.W., … Karin M. Interleukin-17 receptor a signaling in transformed enterocytes promotes early colorectal tumorigenesis. *Immunity*. 2014;41:1052–1063. doi: 10.1016/j.immuni.2014.11.009

30. Geismann C., Schäfer H., Gundlach J.P., Hauser C., Egberts J.H., Schneider G., Arlt A. NF-B dependent chemokine signaling in pancreatic cancer. *Cancers.* 2019;11:1445. doi: 10.3390/cancers11101445

31. Putoczki T.L., Thiem S., Loving A., Busuttil R.A., Wilson N.J., Ziegler P.K., Nguyen P.M., Preaudet A., Farid R., Edwards K.M., … Ernst M. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell.* 2013;24:257–271. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.017

32. Galdiero M.R., Marone G., Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018;10(8):a028662. doi: 10.1101/cshperspect.a028662

33. Zaalberg A., Moradi Tuchayi S., Ameri A.H., Ngo K.H., Cunningham T.J., Eliane J.P., Livneh M., Horn T.D., Rosman I.S., Musiek A., … Demehri S. Chronic inflammation promotes skin carcinogenesis in cancer-prone discoid lupus erythematosus. *J. Investig. Derm*. 2019;139:62–70. doi: 10.1016/j.jid.2018.06.185

34. Quinn K.M., Kartikasari A.E., Cooke R.E., Koldej R.M., Ritchie D.S., Plebanski M. Impact of age-, cancer- and treatment-driven inflammation on T cell function and immunotherapy. *J. Leukocyte Biol.* 2020;953–965. doi: 10.1002/JLB.5MR0520-466R

35. Greten F.R., Eckmann L., Greten T.F., Park J.M., Li Z.W., Egan L.J. IKKb links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell.* 2004;118(3):285–296. doi: 10.1016/j.cell.2004.07.013

36. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New Engl. J. Med.* 1997;336(15):1066–1071. doi: 10.1056/NEJM199704103361506

37. Mussbacher M., Salzmann M., Brostjan C., Hoesel B., Schoergenhofer C., Datler H., Hohensinner P., Basílio J., Petzelbauer P., Assinger A., Schmid J.A. Cell type-specific roles of NF-kb linking inflammation and thrombosis. *Front. Immunol.* 2019;10:85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085

38. Xia Y., Shen S., Verma I.M. NF-kb, an active player in human cancers. *Cancer Immunol. Res.* 2014;2(9):823–830. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0112

39. Kaltschmidt C., Banz-Jansen C., Benhidjeb T., Beshay M., Förster C., Greiner J., Hamelmann E., Jorch N., Mertzlufft F., Pfitzenmaier J., … Kaltschmidt B. A role for NF-kb in organ specific cancer and cancer stem cells. *Cancers (Basel).* 2019;11(5):655. doi: 10.3390/cancers11050655

40. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.* 2018;32(19-20):1267–1284. doi: 10.1101/gad.314617.118

41. Liu P., Wang Y., Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm. Sin. B.* 2019;9(5):871–879. doi: 10.1016/j.apsb.2019.03.002

42. Davalos A.R., Coppe J.-P., Campisi J., Desprez P.Y. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(2):273–283. doi: 10.1007/s10555-010-9220-9

43. Epling-Burnette P., Liu J.H., Catlett-Falcone R., Turkson J., Oshiro M., Kothapalli R., Li Y., Wang J.M., Yang-Yen H.F., Karras J., Jove R., Loughran T.P.Jr. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 Expression. *J. Clin. Invest.* 2001;107(3):351–362. doi: 10.1172/JCI9940

44. Leslie K., Lang C., Devgan G., Azare J., Berishaj M., Gerald W., Kim Y.B., Paz K., Darnell J.E., Albanese C., … Bromberg J. Cyclin D1 is transcriptionally regulated by and required for transformation by activated signal transducer and activator of transcription 3. *Cancer Res*. 2006;66(5):2544–2552. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2203

45. Gasche J.A., Hoffmann J., Boland C.R., Goel A. Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering

DNA methylation in oral cancer cells. *Int. J. Cancer.* 2011;129(5):1053–1063. doi: 10.1002/ijc.25764

46. Malinowska K., Neuwirt H., Cavarretta I.T., Bektic J., Steiner H., Dietrich H., Moser P.L., Fuchs D., Hobisch A., Culig Z. Interleukin-6 stimulation of growth of prostate cancer in vitro and in vivo through activation of the androgen receptor. *Endocr. Relat. Cancer.* 2009;16(1):155–169. doi: 10.1677/ERC-08-0174

47. Corvinus F.M., Orth C., Moriggl R., Tsareva S.A., Wagner S., Pfitzner E.B., Baus D., Kaufmann R., Huber L.A., Zatloukal K., … Friedrich K. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia*. 2005;7(6):545–555. doi: 10.1593/neo.04571

48. Аутеншлюс А.И., Соснина А.В., Михайлова Е.С., Морозов Д.В., Вараксин Н.А., Рукавишников М.Ю., Козлова Ю.Н., Каньшина А.В. Цитокины и патогистологическая картина злокачественных новообразований при раке желудочно-кишечного тракта. *Мед. иммунология.* 2009;11(1):29–34.

Autenshlyus A.I., Sosnina A.V., Mikhajlova E.S., Morozov D.V., Varaksin N.A., Rukavishnikov M.Yu., Kozlova Yu.N., Kan'shina A.V. Cytokines and pathohistological picture of malignant neoplasms in cancer of the gastrointestinal tract. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2009;11(1):29–34. [In Russian].

49. Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н. Дисбаланс в системе цитокинов у больных раком яичников. *Ж. теор. и клин. мед*. 2018;(4):88–90.

Kamyshov S.V., Tillyashajkhov M.N. Imbalance in the cytokine system in patients with ovarian cancer. *Zhurnal teoreticheskoj i klinicheskoj meditsiny = Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* 2018;(4):88–90. [In Russian].

50. Silva E.M., Mariano V.S., Pastrez P.R.A., Pinto M.C., Castro A.G., Syrjanen K.J., Longatto-Filho A. High systemic IL-6 is associated with worse prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181125. doi: 10.1371/journal.pone.0181125

51. Masjedi A., Hashemid V., Hojjat-Farsangie M., Ghalamfarsag G., Azizih G., Yousefi M., Jadidi-Niaragh F. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2018;108:1415–1424. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.177

52. Turano M., Cammarota F., Duraturo F., Izzo P., de Rosa M. A potential role of IL-6/IL-6R in the development and management of colon cancer. *Membranes (Basel).* 2021;11:312. doi: 10.3390/membranes11050312

53. Зейдлиц А.А., Наров Ю.Э. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов при раке легкого. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2013;6:124–125.

Zejdlits A.A., Narov Yu.E. Features of the content of cytokines in the blood serum of patients with lung cancer. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2013;6:124–125. [In Russian].

54. Cooks T., Pateras I.S., Tarcic O., Solomon H., Schetter A.J., Wilder S., Lozano G., Pikarsky E., Forshew T., Rosenfeld N., … Oren M. Mutant P53 Prolongs NF-kB activation and promotes chronic inflammation and inflammation-associated colorectal cancer. *Cancer Cell*. 2013;24(2):272. doi: 10.1016/j.ccr.2013.03.022

55. Schneider G., Henrich A., Greiner G., Wolf V., Lovas A., Wieczorek M., Wagner T., Reichardt S., von Werder A., Schmid R.M., … Krämer O.H. Cross talk between stimulated NF-kb and the tumor suppressor P53. *Oncogene.* 2010;29(19):2795–2806. doi: 10.1038/onc.2010.46

56. Cai X., Cao C., Li J., Chen F., Zhang S., Liu B., Zhang W., Zhang X., Ye L. Inflammatory factor TNF-a promotes the growth of breast cancer via the positive feedback loop of TNFR1/NF-kb (and/or P38)/P-STAT3/HBXIP/ TNFR1. *Oncotarget.* 2017;8(35):58338. doi: 10.18632/oncotarget.16873

57. Zhang G.-P., Yue X., Li S.-Q. Cathepsin C interacts with TNF-a/P38 MAPK signaling pathway to promote proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res. Treatment.* 2020;52(1):10–23. doi: 10.4143/crt.2019.145

58. Charles K.A., Kulbe H., Soper R., Escorcio-Correia M., Lawrence T., Schultheis A., Chakravarty P., Thompson R.G., Kollias G., … Hagemann T. The tumor-promoting actions of TNF-a involve TNFR1 and IL-17 in ovarian cancer in mice and humans. *J. Clin. Invest*. 2009;119(10):3011–3023. doi: 10.1172/JCI39065

59. Suarez-Cuervo C., Harris K.W., Kallman L., Väänänen H.K., Selander K.S. Tumor necrosis factor-a induces Interleukin-6 production via extracellular-regulated kinase 1 activation in breast cancer cells. *Breast. Cancer Res. Treat*. 2003;80(1):1–8. doi: 10.1023/A:1024443303436

60. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2009;9:361–371. doi: 10.1038/nrc2628

61. Stathopoulos G.T., Kollintza A., Moschos C., Psallidas I., Sherrill T.P., Pitsinos E.N., Vassiliou S., Karatza M., Papiris S.A., Graf D., … Kalomenidis I. Tumor necrosis factor-alpha promotes malignant pleural effusion. *Cancer Res.* 2007;67:9825–9834. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1064

62. Shang G.S., Liu L., Qin Y.W. IL-6 and TNF-α promote metastasis of lung cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Oncol. Lett.* 2017;13:4657–4660. doi: 10.3892/ol.2017.6048

63. Warsinggih, Limanu F., Labeda I., Lusikooy R.E., Mappincara, Faruk M. The relationship of tumor necrosis factor alpha levels in plasma toward

the stage and differentiation degree in colorectal cancer. *Medicina. Clínica. Práctica.* 2021;4:100224. doi: 10.1016/j.mcpsp.2021.100224

64. Cui X., Zhang H., Cao A., Cao L., Hu X. Cytokine TNF-α promotes invasion and metastasis of gastric cancer by down-regulating Pentraxin3. *Journal of Cancer.* 2020;1111(7):1800–1807. doi: 10.7150/jca.39562

65. Teicher B.A. Transforming growth factor-beta and the immune response to malignant disease. *Clin. Cancer Res.* 2007;13:6247–6251. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1654

66. Nie E., Jin X., Miao F., Yu T., Zhi T., Shi Z., Wang Y., Zhang J., Xie M., You Y. TGF-β1 modulates temozolomide resistance in glioblastoma via altered microRNA processing and elevated MGMT. *Neuro-Oncology.* 2021;23(3):435–446. doi:10.1093/neuonc/noaa198

67. Braun D.A., Fribourg M., Sealfon S.C. Cytokine response is determined by duration of receptor and signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) activation. *J. Biol. Chem.* 2013;288(5):2986–2993. doi: 10.1074/jbc.M112.386573

68. Chen L., Shi Y., Zhu X., Guo W., Zhang M., Che Y., Tang L., Yang X., You Q., Liu Z. IL-10 secreted by cancer−associated macrophages regulates proliferation and invasion in gastric cancer cells via C−Met/STAT3 signaling. *Oncol. Rep.* 2019;42(2):595–604. doi: 10.3892/or.2019.7206

69. Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Генинг С.О., Воронова О.С., Волгина И.В. Функциональное состояние микрофагоцитов периферической крови и спектр продуцируемых ими цитокинов при раке шейки матки. *Ульян. мед.-биол. ж.* 2013;(3):57–64.

Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Gening T.P., Dolgova D.R., Gening S.O., Voronova O.S., Volgina I.V. The functional state of peripheral blood microphagocytes and the spectrum of cytokines produced by them in cervical cancer. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Biomedical Journal*. 2013;(3):57–64. [In Russian].

70. Алимходжаева Л.Т. Диагностическое значение изучения уровней про- и противовоспалительных цитокинов иммунной системы у больных раком молочной железы. *Опухоли жен. репродуктивной сист.* 2009;3:49–52. [In Russian].

Alimkhodzhaeva L.T. Diagnostic value of studying the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of the immune system in patients with breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Woman Reproductive System Tumors.* 2009;3:49–52. [In Russian].

71. Zhao S., Wu D., Wu P., Wang Z., Huang J. Serum IL-10 PredictsWorse Outcome in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0139598. doi: 10.1371/journal.pone.0139598

72. Cam C., Karagoz B., Muftuoglu T., Bigi O., Emirzeoglu L., Celik S., Ozgun A., Tuncel T., Top C. The inflammatory cytokine interleukin-23 is elevated in lung cancer, particularly small cell type. *Contemp. Oncol. (Pozn).* 2016;20:215–219. doi: 10.5114/wo.2016.61562

73. Fukuda M., Ehara M., Suzuki S., Sakashita H. Expression of interleukin-23 and its receptors in human squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Mol. Med. Rep.* 2010;3:89–93. doi: 10.3892/mmr_00000223

74. Smyth M.J., Thia K.Y., Street S.E., Cretney E., Trapani J.A., Taniguchi M., Kawano T., Pelikan S.B., Crowe N.Y., Godfrey D.I. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J. Exp. Med.* 2000;191:661–668. doi: 10.1084/jem.191.4.661

75. Tugues S., Burkhard S.H., Ohs I., Vrohlings M., Nussbaum K., vom Berg J., Kulig P., Becher B. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death. Differ*. 2015;22:237–246. doi: 10.1038/cdd.2014.134

76. Youssef S.S., Mohammad M.M., Ezz-El-Arab L.R. Clinical significance of serum IL-12 level in patients with early breast carcinoma and its correlation with other tumor markers. *OA Maced. J. Med. Sci.* 2015;3(4):640–644. doi: 10.3889/oamjms.2015.106

77. O'Hara R.J., Greenman J., MacDonald A.W., Gaskell K.M., Topping K.P., Duthie G.S., Kerin M.J., Lee P.W., Monson J.R. Advanced colorectal cancer is associated with impaired interleukin 12 and enhanced interleukin 10 production. *Clin. Cancer Res.* 1998;4(8):1943–1948.

78. Song M., Ping Y., Zhang K., Yang L., Li F., Zhang C., Cheng S., Yue D., Maimela N.R., Qu J., … Zhang Y. Low-dose IFN-γ induces tumor cell stemness in tumor microenvironment of non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2019;79(14):3737–3748. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0596

79. Kammertoens T., Sommermeyer D., Loddenkemper C., Loew R., Uckert W., Blankenstein T., Kammertoens T. Tumor rejection by local interferon gamma induction in established tumors is associated with blood vessel destruction and necrosis. *Int. J. Cancer.* 2011;128:371–378. doi: 10.1002/ijc.25350

80. Lippitz B.E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013;14:218–228. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70582-X

81. Takeda K., Nakayama M., Hayakawa Y., Kojima Y., Ikeda H., Imai N., Ogasawara K., Okumura K., Thomas D.M., Smyth M.J. IFN-g is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoediting. *Nat. Commun*. 2017;8(14607):1–12. doi: 10.1038/ncomms14607

82. Lane R.S., Femel J., Breazeale A.P., Loo C.P., Thibault G., Kaempf A., Mori M., Tsujikawa T., Chang Y.H., Lund A.W. IFNγ activated dermal lymphatic vessels inhibit cytotoxic T cells in melanoma and inflamed skin. *J. Exp. Med.* 2018;215(12):3057–3074. doi: 10.1084/jem.20180654

83. Sakatani T., Kita Y., Fujimoto M., Sano T., Hamada A., Nakamura K., Takada H., Goto T., Sawada A., Akamatsu S., Kobayashi T. IFN-gamma expres-

sion in the tumor microenvironment and CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes as prognostic markers in urothelial cancer patients receiving pembrolizumab. *Cancers.* 2022;14:263. doi: 10.3390/cancers14020263

84. Hirashima T., Kanai T., Suzuki H., Yoshida H., Matsushita A., Kawasumi H., Samejima Y., Noda Y., Nasu S., Tanaka A., … Tanaka T. The levels of interferon-gamma release as a biomarker for non-small-cell lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Anticancer Res.* 2019;39:6231–6240. doi:10.21873/anticanres.13832

85. Okamura H., Tsutsi H., Komatsu T., Yutsudo M., Hakura A., Tanimoto T., Torigoe K., Okura T., Nukada Y., Hattori K. Cloning of a new cytokine that induces IFN-γ production by T cells. *Nature.* 1995;378:88–91. doi: 10.1038/378088a0

86. Park H., Byun D., Kim T.S., Kim Y.I., Kang J.S., Hahm E.S., Kim S.H., Lee W.J., Song H.K., Yoon D.Y., … Cho D.H. Enhanced IL-18 expression in common skin tumors. *Immunol. Lett.* 2001;79:215–219. doi: 10.1016/s0165-2478(01)00278-4

87. Kim J., Kim C., Kim T.S., Bang S., Yang Y., Park H., Cho D. IL-18 enhances thrombospondin-1production in human gastric cancer via JNK pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2006;344:1284–1289. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.04.016

88. Yoon D.Y., Cho Y.S., Park J.W., Kim S.H., Kim J.W. Up-regulation of reactive oxygen species (ROS) and resistance to Fas-mediated apoptosis in the C33A cervical cancer cell line transfected with IL-18 receptor. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004;42:499–506. doi: 10.1515/CCLM.2004.085

89. Аутеншлюс А.И., Студеникина А.А., Вараксин Н.А. Продукция цитокинов биоптатом опухоли на разных патологических прогностических стадиях при раке молочной железы. *Докл. РАН. Науки о жизни*. 2021;497(1):180–184. doi: 10.31857/S2686738921020037

Autenshlyus A.I., Studenikina A.A., Varaksin N.A. Cytokine production by tumor bioptate at different pathological prognostic stages in breast cancer. *Dokl. Biochem. Biophys*. 2021;497(1):86–89. doi: 10.1134/S1607672921020010

90. Conroy H., Mawhinney L., Donnelly S.C. Inflammation and cancer: macrophage migration inhibitory factor (MIF) – the potential missing link. *QJM.* 2010;103:831–836. doi: 10.1093/qjmed/hcq148

91. Calandra T., Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2003;3:791–800. doi: 10.1038/nri1200

92. Tas F., Karabulut S., Serilmez M., Ciftci R., Duranyildiz D. Serum levels of macrophage migration-inhibitory factor (MIF) have diagnostic, predictive and prognostic roles in epithelial ovarian cancer patients. *Tumour. Biol.* 2014;35(4):3327–3331. doi: 10.1007/s13277-013-1438-z

93. Meyer-Siegler K.L., Iczkowski K.A., Vera P.L. Further evidence for increased macrophage migration inhibitory factor expression in prostate cancer. *BMC Cancer.* 2005;5:73. doi: 10.1186/1471-2407-5-73

94. Orditura M., Romano C., de Vita F., Galizia G., Lieto E., Infusino S., de Cataldis G., Catalano G. Behaviour of interleukin-2 serum levels in advanced non-small-cell lung cancer patients: relationship with response to therapy and survival. *Cancer Immunol. Immunother*. 2000;49:530–536. doi: 10.1007/s002620000150

95. Fiszer-Maliszewska L., den Otter W., Mordarski M. Effect of local interleukin-2 treatment on spontaneous tumours of different immunogenic strength. *Cancer Immunol. Immunother.* 1999;47(6):307–314. doi: 10.1007/s002620050535

96. Lowes M.A., Bishop G.A., Crotty K., Barnetson R.S., Halliday G.M. T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneously regressing primarymelanomas. *J. Invest. Dermatol.* 1997;108:914–919. doi: 10.1111/1523-1747.ep12292705

97. Bakouny Z., Choueiri T.K. IL-8 and cancer prognosis on immunotherapy. *Nature Medicine.* 2020;26(5):650–651. doi: 10.1038/s41591-020-0873-9

98. Аверкин М.А., Златник Е.Ю., Шапошников А.В., Никипелова Е.А., Геворкян Ю.А. Изучение локального уровня цитокинов при раке толстой и прямой кишки. *Сиб. онкол. ж.* 2011;S1:7–8.

Averkin M.A., Zlatnik E.Yu., Shaposhnikov A.V., Nikipelova E.A., Gevorkyan Yu.A. The study of the local level of cytokines in cancer of the colon and rectum. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2011;S1:7–8. [In Russian].

99. Ha H., Debnath B., Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics.* 2017;7:1543–1588. doi: 10.7150/thno.15625

100. Alfaro C., Sanmamed M.F., Rodríguez-Ruiz M.E., Teijeira Á., Oñate C., González Á., Ponz M., Schalper K.A., Pérez-Gracia J.L., Melero I. Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up. *Cancer Treat. Rev.* 2017;60:24–31. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.004

101. Wilke C.M., Kryczek I., Wei S., Zhao E., Wu K., Wang G., Zou W. Th17 cells in cancer: help or hindrance? *Carcinogenesis*. 2011;32:643–649. doi: 10.1093/carcin/bgr019

102. Jin C., Lagoudas G.K., Zhao C., Bullman S., Bhutkar A., Hu B., Ameh S., Sandel D., Liang X.S., Mazzilli S., … Jacks T. Commensal microbiota promote lung cancer development via γδ T cells. *Cell.* 2019;176:998–1013. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.040

103. Punt S., Langenhoff J.M., Putter H., Fleuren G.J., Gorter A., Jordanova E.S. The correlations between IL-17 vs. Th17 cells and cancer patient survival: a systematic review. *Oncoimmunology*. 2015;4:e984547. doi: 10.4161/2162402X.2014.984547

104. Bedoui S.A., Barbirou M., Stayoussef M., Dallel M., Mokrani A., Makni L., Mezlini A., Bouhaouala B., Yacoubi-Loueslati B., Almawi W.Y. Asso-

ciation of interleukin-17A polymorphisms with the risk of colorectal cancer: A case-control study. *Cytokine*. 2018;110:18–23. doi: 10.1016/j.cyto.2018.04.017

105. Coffelt S.B., Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hau C.-S., Verstegen N.J.M., Ciampricotti M., Hawinkels L.J.A.C., Jonkers J., de Visser K.E. IL-17-producing gdT cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2015;522(7556):345–348. doi: 10.1038/nature14282

106. Chang S.H., Mirabolfathinejad S.G., Katta H., Cumpian A.M., Gong L., Caetano M.S., Moghaddam S.J., Dong C. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111:5664–5669. doi: 10.1073/pnas.1319051111

107. Lim C., Savan R. The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25:257–271. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.04.005

108. Panigrahy D., Gartung A., Yang J., Yang H., Gilligan M.M., Sulciner M.L., Bhasin S.S., Bielenberg D.R., Chang J., Schmidt B.A., … Sukhatme V.P. Preoperative stimulation of resolution and inflammation blockade eradicates micrometastases. *J. Clin. Invest*. 2019;129(7):2964–2979. doi: 10.1172/JCI127282

109. Alizadeh A.M., Shiri S., Farsinejad S. Metastasis review: From bench to bedside. *Tumor Biol.* 2014;35:8483–8523. doi: 10.1007/s13277-014-2421-z

110. Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis. *Annu. Rev. Pathol*. 2018;13:395–412. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854

111. Xu J., Lamouille S., Derynck R. TGF-β-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res.* 2009;19:156–172. doi: 10.3390/ijms20112767

112. Yadav A., Kumar B., Datta J., Teknos T.N., Kumar P. IL-6 promotes head and neck tumor metastasis by inducing epithelial–mesenchymal transition via the JAK-STAT3-SNAIL signaling pathway. *Mol. Cancer Res*. 2011;9(12):1658–1667. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0271

113. Liu R.-Y., Zeng Y., Lei Z., Wang L., Yang H., Liu Z., Zhao J., Zhang H.T. JAK/STAT3 Signaling is required for TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2014;44(5):1643–1651. doi: 10.3892/ijo.2014.2310

114. Pires B.R., Mencalha A.L., Ferreira G.M., de Souza W.F., Morgado-Díaz J.A., Maia A.M., Corrêa S., Abdelhay E.S. NF-kappa B is involved in the regulation of EMT genes in breast cancer cells. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169622. doi: 10.1371/journal.pone.0169622.

115. Li R., Ong S.L., Tran L.M., Jing Z., Liu B., Park S.J., Huang Z.L., Walser T.C., Heinrich E.L., Lee G., … Dubinett S. Chronic IL-1β-induced inflammation regulates epithelial-to-mesenchymal transition memory phenotypes via epigenetic modifications in non-small cell lung cancer. *Sci. Rep*. 2020;10(1):1–15. doi: 10.1038/s41598-020-61341-3

116. Lieu C., Heymach J., Overman M., Tran H., Kopetz S. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(19):6130–6139. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0659

117. Waugh D.J., Wilson C. The Interleukin-8 pathway in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(21):6735–6741. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4843

118. Levy L., Hill C.S. Alterations in components of the TGF-b superfamily signaling pathways in human cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(1-2):41–58. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.009

119. Gopinathan G., Milagre C., Pearce O.M., Reynolds L.E., Hodivala-Dilke K., Leinster D.A., Zhong H., Hollingsworth R.E., Thompson R., Whiteford J.R., Balkwill F. Interleukin-6 stimulates defective angiogenesis. *Cancer Res*. 2015;75(15):3098–30107. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1227

120. Li B., Vincent A., Cates J., Brantley-Sieders D.M., Polk D.B., Young P.P. Low levels of tumor necrosis factor-a increase tumor growth by inducing an endothelial phenotype of monocytes recruited to the tumor site. *Cancer Res.* 2009;69(1):338–348. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1565

121. Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol. (Dordr).* 2016;39(5):397–410. doi: 10.1007/s13402-016-0281-9

122. Johnstone C.N., Chand A., Putoczki T.L., Ernst M. Emerging roles for IL-11 signaling in cancer development and progression: Focus on breast cancer. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2015;26(5):489–498. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.015

123. Suarez-Carmona M., Lesage J., Cataldo D., Gilles C. EMT and inflammation: Inseparable actors of cancer progression. *Mol. Oncol.* 2017;11:805–823. doi: 10.1002/1878-0261.12095

124. Ben-Baruch A. Organ selectivity in metastasis: regulation by chemokines and their receptors. *Clin. Exp. Metastasis*. 2008;25:345–356. doi: 10.1007/s10585-007-9097-3

125. Teng M.W., Andrews D.M., McLaughlin N., von Scheidt B., Ngiow S.F., Moller A., Hill G.R., Iwakura Y., Oft M., Smyth M.J. IL-23 suppresses innate immune response in- dependently of IL-17A during carcinogenesis and metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010;107:8328–8333. doi: 10.1073/pnas.1003251107

126. Glasner A., Levi A., Enk J., Isaacson B., Viukov S., Orlanski S., Scope A., Neuman T., Enk C.D., Hanna J.H., … Mandelboim O. NKp46 receptor-mediated interferon-g production by natural killer cells increases fibronectin 1 to alter tumor architecture and control metastasis. *Immunity.* 2018;48(1):107–119. doi: 10.1016/j.immuni.2017.12.007

127. Song M., Ping Y., Zhang K., Yang L., Li F., Zhang C., Cheng S., Yue D., Maimela N.R., Qu J., … Zhang Y. Low-dose IFN-γ induces tumor cell stemness in tumor microenvironment of non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2019;79(14):3737–3748. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0596

128. Kelly S.A., Gschmeissner S., East N., Balkwill F.R. Enhancement of metastatic potential by gamma-interferon. *Cancer Res.* 1991;51(15):4020–4027.

129. Chen H., Chou A.S., Liu Y., Hsieh C., Kang C., Pang S.T., Yeh C.T., Liu H.P., Liao S.K. Induction of metastatic cancer stem cells from the NK/LAK-resistant floating, but not adherent, subset of the UPLN1 carcinoma cell line by IFN-γ. *Lab. Investig*. 2011;91(10):1502–1513. doi: 10.1038/labinvest.2011.91

130. Lo U.G., Pong R.C., Yang D., Gandee L., Hernandez E., Dang A., Lin C.J., Santoyo J., Ma S., Sonavane R., … Hsieh J.T. IFNγ-induced IFIT5 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer via microRNA processing. *Cancer Res.* 2019;79(6):1098–1112. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2207

131. Kulig P., Burkhard S., Mikita-Geoffroy J., Croxford A.L., Hovelmeyer N., Gyulveszi G., Gorzelanny C., Waisman A., Borsig L., Becher B. IL17A-mediated endothelial breach promotes metastasis formation. *Cancer Immunol. Res*. 2016;4(1):26–32. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0154

132. Chen D., Li W., Liu S., Su Y., Han G., Xu C., Liu H., Zheng T., Zhou Y., Mao C. Interleukin-23 promotes the epithelial-mesenchymal transition of oesophageal carcinoma cells via the Wnt/b-catenin pathway. *Sci. Rep*. 2015;5:8604. doi: 10.1038/srep08604

133. Jung M.K., Song H.K., Kim K.E., Hur D.Y., Kim T., Bang S., Park H., Cho D.H. IL-18 enhances the migration ability of murine melanoma cells through the generation of ROI and the MAPK pathway. *Immunol. Lett.* 2006;107:125–130. doi: 10.1016/j.imlet.2006.08.004

134. Чердынцева Н.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А., Стахеева М.Н., Патышева М.Р., Завьялова М.В., Кжышковска Ю.Г. Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии. *Бюл. сиб. мед*. 2017;16(4):61–74. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74

Cherdyntseva N.V., Mitrofanova I.V., Buldakov M.A., Stakheeva M.N., Patysheva M.R., Zav'yalova M.V., Kzhyshkovska Yu.G. Macrophages and tumor progression: on the way to macrophage-specific therapy. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):61–74. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-61-74

Сведения об авторах:

Рыбкина Валентина Львовна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5096-9774, e-mail: clinic@subi.su
Адамова Галина Владимировна, ORCID: 0000-0002-8776-4104, e-mail: clinic@subi.su
Ослина Дарья Сергеевна, ORCID: 0000-0003-4757-7969, e-mail: clinic@subi.su

Information about the authors:

Valentina L. Rybkina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5096-9774, e-mail: clinic@subi.su
Galina V. Adamova, ORCID: 0000-0002-8776-4104, e-mail: clinic@subi.su
Dar'ya S. Oslina, ORCID: 0000-0003-4757-7969, e-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 20.07.2022
После доработки 11.01.2023
Принята к публикации 25.01.2023

Received 20.07.2022
Revision received 11.01.2023
Accepted 25.01.2023

УДК 577.17 DOI: 10.18699/SSMJ20230203
Обзор литературы / Review article

Эритропоэтин: функции и терапевтический потенциал

А.П. Лыков

Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а

Резюме

Эритропоэтин (ЭПО) проявляет свое действие на клетки эритроидного ростка через взаимодействие с рецептором к ЭПО (ЭПОР), так называемый канонический путь, и через комплекс, состоящий из ЭПОР и общей субъединицы бета-рецептора цитокинов (CD131) – неканонический путь для негемопоэтических клеток организма человека и животных. Эффект ЭПО реализуется через запуск каскада сигналинга, который начинается с фосфорилирования янус-киназы 2 (JAK2) и далее с вовлечением фосфатидилинозит-3 киназы B (PI3K) или Ras-митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) или сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT). ЭПО оказывает прямое цитопротективное действие через усиление экспрессии CD131 с последующим антиапоптотическим и противовоспалительным эффектом в клетках-мишенях. Помимо использования в лечении анемий, ЭПО находит все большее применение при коррекции воспалительно-дегенеративных процессов как в экспериментальных, так и в клинических клеточно-опосредованных исследованиях. ЭПО способствует приживлению стволовых клеток, дифференцировке мезенхимных стволовых клеток в соединительнотканном направлении, подавляет воспалительный ответ и апоптоз клеток в очаге поражения. В статью включены данные литературы, касающиеся ЭПО и его клинического использования при воспалительно-дегенеративных процессах, на основе данных eLibrary и Национального центра биотехнологической информации (NCBI) за период с 1998 по 2022 г.

Ключевые слова: эритропоэтин, рецептор к эритропоэтину, цитопротективное действие, антиапоптотическое действие, противовоспалительное действие, терапевтический потенциал.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru
Для цитирования: Лыков А.П. Эритропоэтин: функции и терапевтический потенциал. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(3):29–39. doi: 10.18699/SSMJ20230203

Erythropoietin: function and therapeutic potential

A.P. Lykov

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of Minzdrav of Russia
630040, Novosibirsk, Okhotskaya str., 81a

Abstract

Erythropoietin (EPO) exerts its effect on erythroid lineage cells through interaction with the EPO receptor (EPOR), the so-called canonical pathway, and through a complex consisting of EPOR and a common cytokine receptor beta subunit (CD131) – a non-canonical pathway for non-hematopoietic cells of the human and animal body. EPO realizes its effects through the launch of a signaling cascade, which begins with the phosphorylation of Janus kinase 2 (JAK2) and then with the involvement of phosphatidylinositol-3 kinase B (PI3K) or Ras-mitogen-activated protein kinase (MAPK) or signal transducers and transcription activators (STAT). EPO exhibits a direct cytoprotective effect through increased CD131 expression and subsequent development of anti-apoptotic and anti-inflammatory effects in target cells. In addition to its use in the treatment of anemia, EPO is increasingly being used in correction of inflammatory and degenerative processes, both in experimental and clinical studies. EPO promotes the engraftment of stem cells, differentiation of

mesenchymal stem cells in the connective tissue direction, suppresses the inflammatory response and apoptosis of cells in the lesion. The article includes literature data concerning EPO and its clinical use in inflammatory and degenerative processes, based on data from eLibrary and the National Center for Biotechnological Information (NCBI) for the period 1998–2022.

Key words: erythropoietin, erythropoietin receptor, cytoprotective effect, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects, therapeutic potential.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author: Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru
Citation: Lykov A.P. Erythropoietin: function and therapeutic potential. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(3):29–39. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230203

Краткая характеристика эритропоэтина

Эритропоэтин (ЭПО) представляет собой гликопротеин из 135 остатков аминокислот с молекулярной массой 35 кДа, содержащий большое количество сиаловой кислоты, которые защищают молекулу от деградации. В эмбриогенезе основным источником *ЭПО* является печень, а у взрослого организма – периваскулярные интерстициальные фибробласты почек. Гипоксия, снижение насыщения кислородом, способствует увеличению транскрипции гена *ЭПО* и, как следствие, усиливает синтез белка ЭПО. Факторам, индуцируемым гипоксией (HIF-1, -2, -3), отводится существенная роль в регуляции гена *ЭПО*. Так, HIF-1α/β и HIF-2α/β считаются основными медиаторами индуцированной гипоксией экспрессии генов, а HIF-3α/β рассматривается как супрессор индукции гипоксических генов [1]. Более того, отмечена большая роль HIF-2α в индукции экспрессии гена *ЭПО* по сравнению с HIF-1α [2]. Об участии HIF-2α в развитии эритроцитоза сообщается в работе [3], авторами которой при семейной форме эритроцитоза выявлена мутация в гене *HIF2A*, приводящая к замене Gly537→Trp (аминокислоты, расположенной вблизи основного сайта гидроксилирования HIF-2α Pro531) и увеличивающая стабилизацию белка. Кроме этого выявлены гетерозиготные мутации Met535Val и Gly537Arg в гене *HIF2A*, которые также ведут к эритроцитозу. В работе показано, что HIF-1α транслоцируется в ядро почечных перитубулярных интерстициальных клеток, подвергается димеризации с конститутивно экспрессируемой субъединицей HIF-1β, запускает транскрипцию генов, включая ген *ЭПО* [4].

ЭПО взаимодействует с рецепторами не только на клетках эритроидного ростка кроветворения, но и на негемопоэтических клетках организма человека и животных, включая клетки сердца, мозга, поджелудочной железы и почек. К продукции ЭПО также способны клетки не только почек, но и других органов, полагают, что таким образом в ответ на повреждение запускается механизм самообновления в органах и тканях. Основные клетки-мишени ЭПО – это предшественники эритроцитов. ЭПО связывается с высокоаффинным рецептором к эритропоэтину (ЭПОР), относящимся к 1-му классу суперсемейства рецепторов цитокинов (IL-2, IL-3, IL-6, G-CSF и тромбопоэтин). ЭПОР – трансмембранный протеин, после взаимодействия с ЭПО запускает димеризацию, далее фосфорилирование тирозина и JAK2-тирозинкиназы.

При связывании ЭПО с ЭПОР может быть задействовано три специфических внутриклеточных сигнальных пути. Первый инициируется через фосфатидилинозитол-3-киназу B (PI3K) и далее путь Akt, что ведет к фосфорилированию гликогенсинтазной киназы 3β (GSK3β), угнетению ее активности, ингибированию открытия поры, изменяющей проницаемость митохондрий (mPTP), стабилизации митохондрий, что приводит к подавлению апоптоза, а также снижению уровня ядерного фактора NF-κB и, как результат, уменьшению воспаления и отека. Кроме этого активация сигнального пути PI3K/Akt способствует выработке оксида азота (NO), что способствует увеличению кровотока, ослаблению регионального повреждения, активации пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Второй сигнальный путь запускается через Ras-митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), которая также ингибирует GSK3β и ослабляет воспаление. Третий сигнальный путь опосредуется через некоторые члены семейства сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции (STAT-3, -5), что способствует увеличению уровня сигналов выживания и устойчивости к апоптозу.

При каноническом сигнальном пути ЭПО после его связывания с гомодимером ЭПОР запускается каскад событий: 1) JAK2 → RAS → RAF → → MEK1/2 → ERK1/2 (усиливает пролиферацию клеток эритрона; 2) JAK2 → PI3K → Akt → транскрипционные факторы STAT-5, GATA-1, GATA-2, NF-2, NF-κB (способствует выживанию/диффе-

ренцировке или же выживанию/пролиферации клеток эритрона).

При неканоническом сигнальном пути ЭПО взаимодействует с гетеродимерным рецептором, состоящим из ЭПОР, ассоциированного с субъединицей βcR (CD131, входит в состав рецептора GM-CSF, IL-3, IL-5). Это запускает каскад передачи сигнала по цепочке JAK2 → MAPK → PI3K → → NF-κB, способствуя подавлению апоптоза в негемопоэтических клетках, или через включение в сигналинг STAT-5 и, как следствие, активацию генов семейства *bcl-2, bcl-XL*, блокаду каспазы-3, -7, -8, -9, а также регуляцию активности проапоптогенных генов *bax, DP5* и, как результат, ингибированию апоптоза. Сигнальный путь JAK2/STAT опосредует дифференцировку и пролиферацию клеток, иммунный ответ. PI3K/AKT сигнальный путь стимулирует пролиферацию эритроидных клеток при гипоксии; ERK1/2/MAPK – ключевой сигнальный путь, регулирующий широкий спектр клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и стрессовые реакции [5].

Инактивация JAK2 приводит к развитию анемии, а конститутивно активирующие мутации JAK2 способствуют развитию полицитемии. Так, для мышей с генотипом $JAK2^{-/-}$ характерна анемия (отсутствуют бурсто- и колониеобразуюшие единицы эритроцитов в печени) и внутриутробная гибель на 12–13-й день после зачатия [6]. У больных с истинной полицитемией имеется мутация в JAK2 (9p24), в 96 % случаев выявляются соматические активирующие мутации в экзоне 14 (JAK2V617F), в 3 % – в экзоне 12 JAK2 [7]. ЭПО также может передавать сигнал через связь с гетеродимерным комплексом, состоящим из ЭПОР и CD131. Для активации гетеродимера ЭПОР/CD131 требуются большие дозы ЭПО (при этом не отмечается активация эритропоэза), что индуцирует передачу сигнала к PI3K, MAPK, фосфорилирование STAT и запуск передачи сигнала через NF-κB [5, 8–10].

ЭПОР имеется на предшественниках эритроцитов, а также на кардиомиоцитах, миоцитах, нервных и эндотелиальных клетках [5, 8–10]. Как сказано выше, синтез ЭПО в основном осуществляется в юкстамедуллярном аппарате почек, но экспрессия мРНК ЭПО показана в селезенке, печени, легких, яичках, яичнике и мозге. Эффективность лечения ЭПО может быть снижена при увеличении содержания в крови гомоцистеина, как результат N-гомоцистеинилирования белков за счет взаимодействия гомоцистеина тиолактона и остатков лизина [11]. Показано, что в ответ на воспаление и индукцию анемии у мышей усиливается пролиферация незрелых стресс-эритроидных прогениторных клеток (immature stress erythroid progenitors), но не происходит их дифференцировка до тех пор, пока не увеличится уровень ЭПО в крови [12]. Под влиянием ЭПО происходит сдвиг от пролиферации к дифференцировке незрелых стресс-эритроидных прогениторных клеток через вовлечение в этот механизм макрофагов селезеночных ниш. В период пролиферативной стадии макрофаги продуцируют канонические лиганды Wnt, которые усиливают пролиферацию и ограничивают дифференцировку клеток. При взаимодействии ЭПО с STAT-5 макрофагов в них запускается продукция липидных биологически активных молекул: PGJ_2 активирует PPARγ-зависимое подавление экспрессии Wnt, а PGE_2 усиливает дифференцировку незрелых стресс-эритроидных прогениторных клеток.

ЭПО и ЭПОР выявляются и на опухолевых клетках. Показано, что клетки плоскоклеточного рака легких и аденокарциномы легких человека содержат мРНК ЭПО, ЭПОР, растворимые ЭПОР, HIF-1α и FIH-1 (фактор, ингибирующий HIF-1α). В период эмбрионального развития у мышей предшественники кардиомиоцитов экспрессируют ЭПОР, а по мере взросления плода уровень экспрессии снижается [13]. Обнаружена способность клеток головного мозга продуцировать ЭПО в ответ на гипоксию. Кроме этого различные типы клеток головного мозга (нейрональные прогениторные клетки, астроциты, нейроны и олигодендроциты) экспрессируют ЭПОР [10].

Цитопротективный эффект эритропоэтина

Показано, что цитопротективные свойства ЭПО опосредуются через сигнальный путь ЭПОР/CD131, что послужило основой для поиска фармацевтических агентов из пептидов короткой последовательности, например, ARA290 (специфический агонист ЭПОР/CD131) [14]. Антиапоптотический и противовоспалительный эффект ЭПО, ARA290 связаны с выходом на внешнюю стенку мембраны клеток CD131. ARA290 преодолевает индуцированное TNF-α ингибирование активации транскрипционного фактора, связанного с реакцией клеток на стресс, SRF (сывороточный фактор ответа), HSF1 (белок теплового шока 1) и AP1 (активирующий белок 1). ЭПО способен предотвращать апоптоз кардиомиоцитов [15]. В эксперименте на крысах с дилатационной кардиомиопатией введение мезенхимных стволовых клеток (МСК), трансфецированных несущей ген *ЭПО* плазмидой, снижало тяжесть заболевания через уменьшение содержания NF-κB и P38, что подавляло воспаление, и активацию Akt-зависимого сигнального пути, способствуя

уменьшению апоптоза кардиомиоцитов. Показано, что асиало-рЭПО (дериват ЭПО, лишенный гемопоэтической активности) обеспечивает защиту клеточной линии кардиомиоцитов мыши HL-1 от апоптоза через подавление проапоптотической протеинкиназы Mst1 и FOXO3 и, как следствие, подавление апоптоза и аутофагии [16]. ЭПО угнетает воспалительную реакцию в нервах после ожога через подавление активности микроглии, экспрессии iNOS и COX-2 в вентральном роге спинного мозга крыс [17]. ЭПО существенно уменьшает зону инфаркта головного мозга как в эксперименте, так и при лечении больных, недоношенных младенцев – в основе терапевтического эффекта ЭПО лежит предотвращение апоптоза, воспалительной реакции и нейротоксичности, антиоксидантная активность, ускорение регенерации нейронов [4]. Цитопротективное действие ЭПО продемонстрировано в отношении островков Лангерганса, сетчатки глаза, костной ткани, клеток почек [4].

Действие ЭПО на неэритропоэтические клетки

Макрофаги являются ключевым локальным компонентом микроокружения костного мозга и эритропоэтической ниши [18]. Макрофаги костного мозга, ассоциированные с эритробластическими островками, продуцируют ЭПО при культивировании в кондиционированной среде от апоптотических клеток [19]. С другой стороны, ЭПО влияет на макрофаги, что способствует снижению доли клеток, экспрессирующих CD14, CD124, CD197(CCR), но не CD16, CD119, усиливает продукцию IL-1β и IL-6 [20].

Сигналы, получаемые в ходе взаимодействия ЭПО с ЭПОР, необходимы для достижения иммунологической самоустойчивости (immunologic self-tolerance) [4]. При взаимодействии ЭПО с ЭПОР на лимфоцитах снижается активность Т-эффекторных клеток памяти и происходит активация Treg. Это обусловлено возрастанием экспрессии гена *SGK1* и блокировкой активности p38MAPK, относящейся к классу эволюционно сохраненных серин/треонин митоген-активируемых протеинкиназ, обеспечивающих связь внеклеточных сигналов с внутриклеточными механизмами регуляции жизнедеятельности клеток, что препятствует фосфорилированию SGK1 и ведет к подавлению RORC-опосредованной транскрипции генов рецепторов IL-17 и IL-23 [21, 22]. Показано, что при передаче сигнала ЭПО по неканоническому пути (через ЭПОР/CD131) происходит активация продукции TGFβ антигенпрезентирующими клетками, что способствует дифференцировке клеток CD4+ в Foxp3+ Treg. При блокировании сигналов от ЭПО отменяется генерация Treg, а у больных с хронической почечной недостаточностью возрастает доля Т-лимфоцитов CD4+CD25+CD127lo. ЭПО блокирует пролиферацию Т-клеток через нарушение передачи сигнала тирозинфосфатазой SHP-1 по пути IL-2Rβ/Akt, но при этом сигналы, генерируемые ЭПО через путь IL-2Rγ/STAT5, способствуют пролиферации Treg [23]. В-клетки являются мишенью передачи сигналов ЭПО/ЭПОР, вовлеченных в регуляцию гомеостаза костей [24]. ЭПО через взаимодействие с TPR (рецептор тканевой защиты, а именно гетеродимер ЭПОР/CD131) снижает уровень провоспалительных цитокинов и апоптоз иммунокомпетентных клеток [25].

Предобработка мобилизованных G-CSF мононуклеарных клеток костного мозга ЭПО (10 МЕ/мл) ведет к увеличению экспрессии васкулогенных факторов (IL-8, IL-10, bFGF, PDGF, MMP-9) и молекул адгезии (интегрин aV, β1, β2, β8) через активацию сигнальных путей JAK2 и Akt [26]. ЭПО (33,4 МЕ/мл) индуцирует задержку мононуклеарных клеток костного мозга человека в фазе покоя/начального роста (G_0G_1), увеличивает продукцию IL-1β, EPO, PDGF-AB, CXCK-12/SDF-1α, снижает продукцию IL-10, влияет на экспрессию интегринов (CD18, CD29, CD44, CD49a), молекул клеточной адгезии (CD54, CD146), ЭПОР и CD131 [27, 28]. МСК несут на своей мембране гетеродимер ЭПОР/CD131. При обработке МСК ЭПО (33,4 МЕ/мл) отмечено изменение ангиогенного, миграционного и пролиферативного потенциала, происходит активация матриксных металлопротеаз, меняется интенсивность апоптоза, аутофагии и плотность гранулярного эндоплазматического ретикулума клеток, а наличие ЭПО (20 МЕ/мл) в среде способствует остеогенной дифференцировке МСК, опосредуемой через сигнальные пути MPAK, PPARγ, TAZ [29–33]. Показано, что ЭПО (4 МЕ/мл) стимулирует экспрессию гена *HGF* и продукцию HGF МСК, а добавление ЭПО (50 МЕ/мл) в питательную среду с повышенным содержанием глюкозы (25 мМ) способствует снижению продукции TNF-α, увеличению продукции VEGF [34, 35].

ЭПО (100 МЕ/мл) стимулирует экспрессию ЭПОР на клетках почек и клеточной линии эпителия клубочков почек NRK, активирует фосфорилирование Jak2, Erk, Akt и Stat5, что способствует увеличению резистентности клеток к действию окислительного стресса [36].

Терапевтический потенциал эритропоэтина

Смертность, инвалидизация после инсульта головного мозга, низкая эффективность медикаментозной терапии послужили основой поиска

альтернативных методов лечения, включая использование ЭПО (5000 МЕ/мл) как антиапоптотического и цитопротективного агента (таблица) [37]. Так, лечение ЭПО способствовало уменьшению выраженности неврологического дефицита (индекс Бартеля меньше 35), отдаленного неблагоприятного неврологического исхода (длительное тяжелое неблагоприятное неврологическое событие (MANE); смерть, рецидивирующий инсульт). В эксперименте на модели транзиторной окклюзии мозговой артерии у крыс показано, что предобработка ЭПО (5 МЕ/мл) эндотелиальных прогениторных клеток усиливала их миграцию и приживление в головном мозге [38]. Апоптоз клеток Шванна при сахарном диабете способствует развитию диабетической нейропатии. Сокультивирование клеток Шванна с МСК и МСК со сверхэкспрессией ЭПО (трансфецированных геном ЭПО с использованием лентивируса) при нормальном и повышенном уровне глюкозы способствовало восстановлению клеток Шванна через подавление апоптоза [39]. На модели повреждения спинного мозга у крыс показано, что введение МСК с ЭПО (5000 МЕ/кг) дает лучший терапевтический эффект по сравнению с лечением только МСК. ЭПО может способствовать рекрутированию МСК в очаг повреждения спинного мозга, повышать экспрессию BDNF (ростовой нейротрофический фактор), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и ускорять восстановление неврологической функции. Оси SDF-1α/CXCR4 отводится важная роль в рекрутировании МСК костного мозга в патологический очаг [40]. На экспериментальной модели повреждения спинного мозга совместное введение МСК и ЭПО улучшало опорно-двигательные функции крыс с повреждением спинного мозга, отмечено также снижение экспрессии TNF-α и увеличение экспрессии SDF-1α в поврежденном спинном мозге. ЭПО повышал экспрессию CXCR4 на МСК, что способствовало миграции МСК в зону повреждения. На модели травмы спинного мозга у крыс показано, что ЭПО (5000 МЕ/кг/сутки) увеличивает количество β-тубулин-позитивных новых нейронов и O4-позитивных олигодендроцитов [41].

На модели кислородной и глюкозной депривации нейронов головного мозга мышей *in vitro* показано, что наличие ЭПО (1,56–12,5 МЕ/мл) в питательной среде дозозависимо угнетает апоптоз, в основе этого эффекта лежит снижение экспрессии каспазы-3 и фосфорилирования Akt, увеличение экспрессии Erk1/2 [42]. Отмечено уменьшение тяжести неврологической симптоматики при лечении экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей ЭПО (5000 МЕ/кг). Это обусловлено повышением экспрессии гемоксигеназы-1 в тканях головного мозга и селезенке, снижением экспрессии мРНК IFN-γ, IL-23, IL-6, IL-17 и увеличением экспрессии мРНК IL-4, IL-10 в головном мозге, а также подавлением апоптоза нейронов [43]. На экспериментальной модели травмы спинного мозга введение ЭПО (1000 и 5000 МЕ/кг) способствовало восстановлению двигательной активности, снижению уровня апоптоза и гибели двигательных нейронов, усилению аутофагии и повышению активности протеинкиназы Erk [44]. При моделировании гипоксического/ишемического повреждения головного мозга у новорожденных крыс введение ЭПО (3000 МЕ/кг/сут) снижало экспрессию Fas/FasL, что указывает на подавление апоптоза клеток головного мозга [45].

Таким образом, как на экспериментальных моделях повреждения головного и спинного мозга, так и в клинических исследованиях отмечен терапевтический потенциал использования ЭПО, что обусловлено, в первую очередь, его антиапоптотическим действием.

Назначение ЭПО (доза не указана) больным с хронической почечной недостаточностью приводило к возрастанию продукции IL-2, IFN-γ, IL-10 и нормализации функциональной активности Т- и В-клеток, снижению доли CD4+ клеток в апоптозе и синтеза TNF-α [46]. В экспериментальной модели острого повреждения почек у крыс введение ЭПО (500 МЕ/кг) существенно не влияло на лабораторные показатели функционирования почек, но увеличивало количество ЭПК CD133+ и CD34+ как в периферической крови, так и в почечных сосудах [47]. Ведутся исследования сочетанного введения стволовых клеток с ЭПО при воспалительно-дегенеративных заболеваниях в эксперименте и в клинических исследованиях. Так, введение МСК, трансфицированных геном ЭПО, в экспериментальной модели критической ишемии нижних конечностей ускоряло ангиогенез, а предобработка МСК ЭПО (33,4 МЕ/мл) увеличивала приживление клеток в месте введения, усиливала перфузию и рост капилляров. Кроме этого отмечено повышение уровня TNF-α, IL-10 и снижение содержания IL-1β, IL-4 в сыворотке крови. На локальном уровне (в мышцах) концентрация цитокинов менялась в динамике наблюдения [48, 49].

На экспериментальной модели острого повреждения легких у мышей, инициированного интратрахеальной инстилляцией липополисахарида, показано, что введение ЭПК в сочетании с ЭПО (10 МЕ/мл) существенно снижает тяжесть повреждения легких [50]. МСК, модифицированные геном ЭПО, при бронхолегочной дисплазии способствовали уменьшению апоптоза эпителия

Безопасность и эффективность использования эритропоэтина в схемах лечения в экспериментальных моделях и клинических исследованиях

Safety and efficacy of erythropoietin use in treatment regimens in experimental models and clinical trials

Патология	*n*	Чем лечили	Доза	Способ введения	Курс лечения	Сроки наблюдения	Результаты	Ссылка
Использование ЭПО на моделях патологических процессов у животных								
Окклюзия средней мозговой артерии у крыс	33	ЭПК, ЭПК + ЭПО	ЭПК 4×10^6; ЭПО 5 МЕ/мл	В хвостовую вену	Однократно	14 сут	Усилился хоминг ЭПК в мозг, уменьшилось повреждение ГЭБ, снижен апоптоз нейронов и астроцитов	[38]
Повреждение спинного мозга у крыс	45	МСК, МСК + ЭПО	МСК 3×10^5; 5000 МЕ/мл	В область повреждения спинного мозга	Однократно	1, 7, 14, 21 и 28 сут	В группе МСК + ЭПО двигательная активность задних конечностей выше, снижен апоптоз клеток спинного мозга, лучше встраивание МСК в спинной мозг, выше экспрессия VEGF, BDNF	[40]
	62	Плацебо, ЭПО	ЭПО 5000 МЕ/кг	Внутрибрюшинно	7 сут	2, 8 и 14 сут	*In vitro* ЭПО (10 МЕ/мл) способствовал увеличению количества нейронов и олигодендроцитов, *in vivo* – повышению моторной активности	[41]
Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит у мышей	20	Плацебо, ЭПО	ЭПО 5000 МЕ/кг	»	1, 3, 5 и 7 сут	0–26 сут	Снижение тяжести энцефалита, отсроченное начало заболевания и более низкая частота энцефалита, повышение экспрессии мРНК HO-1 в головном и спинном мозге, уменьшение количества Th1 и Th17 в тканях мозга	[43]
Повреждение спинного мозга у крыс	Не указано	Плацебо, ЭПО	ЭПО 1000 и 5000 МЕ/кг	»	1–14 сут	1, 3, 7 и 14 сут	Улучшение двигательной активности по данным шкалы Бассо, Битти и Бреснахана	[44]
Гипоксическое, ишемическое повреждение головного мозга у крыс	120	ЭПО	ЭПО 3000 МЕ/кг	»	3 сут	6, 12, 24, 48 и 72 часа	Снижение экспрессии Fas/Fasl, апоптоза в коре головного мозга	[45]
Дегенерация межпозвонкового диска у крыс	35	МСК, МСК + ЭПО	МСК 10^5 МСК 10^5 + ЭПО 33,4 МЕ/мл	В область межпозвонкового диска	Однократно на 8-е сутки после индукции дегенерации	0, 7, 14 и 21 сут	Увеличение расстояния между прилегающими позвонками по данным МРТ, выживание резидентных клеток пульпозного ядра по данным гистологического исследования	[54]

Использование ЭПО при патологических процессах у человека								
Ишемический инсульт головного мозга у человека	71	ЭПО	ЭПО 5000 МЕ	Подкожно	Через 48 и 72 ч после инсульта	90 сут.	Меньше больных с индексом Бартеля менее 35, с выраженными неблагоприятными неврологическими событиями	[37]
ИБС	80	АКШ, АКШ + МНК-КМ, обработанные ЭПО	МНК-КМ + ЭПО (33,4 МЕ/мл)	В лазерные каналы интрамиокардиально	Однократно	1–12 мес.	Снижение ФК СН и стенокардии, улучшение перфузии миокарда (сцинтиграфия миокарда), увеличение пройденного пути за 6 минут (тест толерантности к физической нагрузке)	[55]
Неврит зрительного нерва (Clinical Trials NCT01962571)	108	Плацебо, ЭПО	ЭПО 33000 МЕ	Внутривенно	3 сут	26 недель	Нет различий по атрофии перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и остроте зрения, среди побочных эффектов ЭПО терапии – головная боль (в 28 % случаев), у одного больного развился тромбоз венозного синуса	[56]
Внутриутробное повреждение головного мозга (Clinical Trials NCT01378273, 2-я фаза)	741 (24-28 недель)		ЭПО 1000 и 400 МЕ/кг	Внутривенно и подкожно	6 раз через 48 часов и трижды в неделю до 32-й недели	22–26 мес.	Нет различий по смертности и количеству тяжелых нарушений развития нервной системы в возрасте до 2 лет, по частоте ретинопатий, внутричерепных кровоизлияний, сепсиса, некротического энтероколита, бронхолегочной дисплазии	[57]
Недоношенные с внутрижелудочковым кровоизлиянием (Clinical Trials NCT02076373)	121*	Плацебо, ЭПО	ЭПО 2000 МЕ/кг	Внутривенно	4 раза на 1–4-й неделе жизни	60 мес.	Нет различий по смертности, выше уровень гематокрита, нет различий по МРТ головного мозга	[58]
Больные инсультом головного мозга (Clinical Trial NCT02603406)	42	ЭПО	ЭПО 33000 МЕ	»	3 раза	6 мес.	Улучшение перфузии головного мозга	[59]
Инфаркт миокарда с поднятием ST(Clinical Trial UMIN000005721)	198	ЭПО, плацебо	ЭПО 12000 и 6000 МЕ	»	Однократно	6 мес.	На 6-й месяц наблюдения нет различий по фракции выброса левого желудочка	[60]

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; МНК-КМ – мононуклеарные клетки костного мозга; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности;ЭПК – эндотелиальные прогениторные клетки; * – недоношенные сроком < 32 недель и массой < 1500 г, возрастом 8 дней или менее

дыхательных путей, уровня провоспалительных цитокинов и соотношения p-p38/p38MAPK на ранних сроках наблюдений после оперативного вмешательства [51]. При бронхолегочной дисплазии у новорожденных мышей, индуцированной гипероксией, введение МСК и ЭПО (5000 МЕ/кг) по отдельности или вместе снижает вызванное гипероксией повреждение легких (уменьшение фиброза, увеличение количества альвеол, подавление эпителиально-мезенхимального перехода), причем сочетание МСК и ЭПО эффективно уменьшает уровень TGF-β1 [52].

Сочетание МСК и ЭПО (10 000 МЕ/мл) ускоряет заживление ожога кожи в эксперименте за счет усиления дифференцировки МСК в кератиноциты, ангиогенеза, модулирования внеклеточного матрикса [53].

Введение МСК с ЭПО (33,4 МЕ/мл) в область дегенеративного повреждения межпозвонкового диска у крыс Вистар ускоряло восстановление клеточного состава пульпозного ядра и высоты между прилегающими телами позвонков [54]. В клиническом исследовании при сочетании АКШ и имплантации в лазерные каналы аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга, предобработанных ЭПО (33,4 МЕ/мл), у больных хронической сердечной недостаточностью показан терапевтический эффект, в частности, уменьшение класса сердечной и дыхательной недостаточности, увеличение перфузии миокарда левого желудочка и толерантности к физической нагрузке [55].

По данным клинических исследований, в большинстве случаев низкие дозы ЭПО не вызывают существенных нарушений; к нежелательным явлениям у больных, получавших ЭПО, следует отнести возникновение головной боли, к более серьезным осложнениям – развитие тромбозов [56–60].

Заключение

ЭПО – не только ростовой фактор для эритропоэза, но и обладает защитным эффектом в отношении других типов клеток организма человека и животных. Он проявляет антиапоптотическое и противовоспалительное действие, модулирует функциональную активность клеток иммунной системы. ЭПО и его комбинации с различными типами стволовых клеток показывают высокий терапевтический потенциал при воспалительно-дегенеративных процессах.

Список литературы / References

1. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern. Med.* 2004;43(8):649–659. doi:10.2169/internalmedicine.43.649

2. Ratcliffe P.J. HIF-1 and HIF-2: working alone or together in hypoxia? *J. Clin. Invest.* 2007;117(4):862–865. doi:10.1172/JCI31750

3. Percy M.J., Beer P.A., Campbell G., Dekker A.W., Green A.R., Oscier D., Rainey M.G., van Wijk R., Wood M., Lappin T.R., McMullin M.F., Lee F.S. Novel exon 12 mutations in the *HIF2A* gene associatedwith erythrocytosis. *Blood*. 2008;111(11):5400–5402. doi: 10.1182/blood-2008-02-137703

4. Cantarelli C., Angeletti A., Cravedi P. Erythropoietin, a multifaceted protein with innate and adaptive immune modulatory activity. *Am. J. Transplant.* 2019;19(9):2407–2414. doi: 10.1111/ajt.15369

5. Ma Y., Zhou Z., Yang G.Y., Ding J., Wang X. The effect of erythropoietin and its derivatives on ischemic stroke therapy: a comprehensive review. *Front. Pharmacol.* 2022;13:743926. doi: 10.3389/fphar.2022.743926

6. Neubauer H., Cumano A., Müller M., Wu H., Huffstadt U., Pfeffer K. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis. *Cell*. 1998;93(3):397–409. doi:10.1016/s0092-8674(00)81168-x

7. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* 2020;95(12):1599–1613. doi:10.1002/ajh.26008

8. Jelkmann W. Erythropoietin. *Front. Horm. Res*. 2016;47:115–127. doi: 10.1159/000445174

9. Kimáková P., Solár P., Solárová Z., Komel R., Debeljak N. Erythropoietin and its angiogenic activity. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(7):1519. doi: 10.3390/ijms18071519

10. Uversky V.N., Redwan E.M. Erythropoietin and co.: intrinsic structure and functional disorder. *Mol. Biosyst*. 2016;13(1):56–72. doi: 10.1039/c6mb00657d

11. Schiappacasse A., Maltaneri R.E., Chamorro M.E., Nesse A.B., Wetzler D.E., Vittori D.C. Modification of erythropoietin structure by N-homocysteinylation affects its antiapoptotic and proliferative functions. *FEBS J.* 2018;285(20):3801–3814. doi: 10.1111/febs.14632

12. Chen Y., Xiang J., Qian F., Diwakar B.T., Ruan B., Hao S., Prabhu K.S., Paulson R.F. Epo receptor signaling in macrophages alters the splenic niche to promote erythroid differentiation. *Blood*. 2020;136(2):235–246. doi: 10.1182/blood.2019003480

13. Zafiriou M.P., Noack C., Unsöld B., Didie M., Pavlova E., Fischer H.J., Reichardt H.M., Bergmann M.W., El-Armouche A., Zimmermann W.H., Zelarayan L.C. Erythropoietin responsive cardiomyogenic cells contribute to heart repair post myocardial infarction. *Stem Cells.* 2014;32(9):2480–2491. doi: 10.1002/stem.1741

14. Bohr S., Patel S.J., Vasko R., Shen K., Iracheta-Vellve A., Lee J., Bale S.S., Chakraborty N., Brines M., Cerami A., Berthiaume F., Yarmush M.L. Modulation of cellular stress response via the erythropoietin/CD131 heteroreceptor complex in mouse mesenchymal-de-

rived cells. *J. Mol. Med. (Berl.).* 2015;93(2):199–210. doi: 10.1007/s00109-014-1218-2

15. Lin H., Ling Y., Pan J., Gong H. Therapeutic effects of erythropoietin expressed in mesenchymal stem cells for dilated cardiomyopathy in rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2019;517(4):575–580. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.07.053

16. Kittur F.S., Lin Y., Arthur E., Hung C.Y., Li P.A., Sane D.C., Xie J. Recombinant asialoerythropoetin protects HL-1 cardiomyocytes from injury via suppression of Mst1 activation. *Biochem. Biophys. Rep*. 2019;17:157–168. doi: 10.1016/j.bbrep.2019.01.004

17. Wu S.H., Lu I.C., Lee S.S., Kwan A.L., Chai C.Y., Huang S.H. Erythropoietin attenuates motor neuron programmed cell death in a burn animal model. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190039. doi: 10.1371/journal.pone.0190039

18. Eggold J.T., Rankin E.B. Erythropoiesis, EPO, macrophages, and bone. *Bone*. 2019;119:36–41. doi: 10.1016/j.bone.2018.03.014

19. Perron-Deshaies G., St-Louis P., Romero H., Scorza T. Impact of erythropoietin production by erythroblastic island macrophages on homeostatic murine erythropoiesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):8930. doi: 10.3390/ijms21238930

20. Melashchenko O.V., Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Gazatova N.D., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. Erythropoietin directly affects human macrophage functionality. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2018;19(11):902–909. doi: 10.2174/1389201019666181031164520

21. Lisowska K.A., Dębska-Ślizień A., Jasiulewicz A., Daca A., Bryl E., Witkowski M. The influence of recombinant human erythropoietin on apoptosis and cytokine production of CD4+ lymphocytes from hemodialyzed patients. *J. Clin. Immunol*. 2013;33(3):661–665. doi: 10.1007/s10875-012-9835-4

22. Donadei C., Angeletti A., Cantarelli C., D'Agati V.D., la Manna G., Fiaccadori E., Horwitz J.K., Xiong H., Guglielmo C., Hartzell S., …Cravedi P. Erythropoietin inhibits SGK1-dependent TH17 induction and TH17-dependent kidney disease. *JCI Insight*. 2019;5(10):e127428. doi: 10.1172/jci.insight.127428

23. Purroy C., Fairchild R.L., Tanaka T., Baldwin W.M. 3rd, Manrique J., Madsen J.C., Colvin R.B., Alessandrini A., Blazar B.R., Fribourg M., …Cravedi P. Erythropoietin receptor-mediated molecular crosstalk promotes T cell immunoregulation and transplant survival. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(8):2377–2392. doi: 10.1681/ASN.2016101100

24. Deshet-Unger N., Kolomansky A., Ben-Califa N., Hiram-Bab S., Gilboa D., Liron T., Ibrahim M., Awida Z., Gorodov A., Oster H.S., … Neumann D. Erythropoietin receptor in B cells plays a role in bone remodeling in mice. *Theranostics*. 2020;10(19):8744–8756. doi: 10.7150/thno.45845

25. Peng B., Kong G., Yang C., Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):79. doi: 10.1038/s41419-020-2276-8

26. Kang J., Yun J.Y., Hur J., Kang J.A., Choi J.I., Ko S.B., Lee J., Kim J.Y., Hwang I.C., Park Y., Kim H.S. Erythropoietin priming improves the vasculogenic potential of G-CSF mobilized human peripheral blood mononuclear cells. *Cardiovasc. Res.* 2014;104(1):171–182. doi: 10.1093/cvr/cvu180

27. Лыков А.П., Суровцева М.А., Повещенко О.В., Чернявский А.М., Фомичев А.В., Бондаренко Н.А., Ким И.И. Влияние эритропоэтина на костномозговые мононуклеары. *Мед. иммунол.* 2020;22(1):135–142. doi: 10.15789/1563-0625-EEO-1807

Lykov A.P., Surovtseva M.A., Poveshchenko O.V., Chernyavsky A.M., Fomichev A.V., Bondarenko N.A., Kim I.I. Effect of erythropoietin on bonemarrow mononuclear cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2020;22(1):135–142. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-EEO-1807

28. Лыков А.П., Суровцева М.А., Повещенко О.В., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Чернявский А.М., Фомичев А.В. Влияние эритропоэтина на продукцию цитокинов стволовыми клетками. *Мед. иммунол*. 2019;21(5):861–868. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-861-868

Lykov A.P., Surovtseva M.A., Poveshchenko O.V., Bondarenko N.A., Kim I.I., Chernyavsky A.M., Fomichev A.V. Effect of erythropoietin on cytokine production by stem cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2019;21(5):861–868. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-861-868

29. Rölfing J.H., Baatrup A., Stiehler M., Jensen J., Lysdahl H., Bünger C. The osteogenic effect of erythropoietin on human mesenchymal stromal cells is dose-dependent and involves non-hematopoietic receptors and multiple intracellular signaling pathways. *Stem. Cell Rev. Rep.* 2014;10(1):69–78. doi: 10.1007/s12015-013-9476-x

30. Chang J.R., Sun N., Liu Y., Wei M., Zhao Y., Gan L., Zhu J.X., Su X.L. Erythropoietin attenuates vascular calcification by inhibiting endoplasmic reticulum stress in rats with chronic kidney disease. *Peptides*. 2020;123:170181. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170181

31. Lykov A.P., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V. Effect of erythropoietin on morphofunctional properties of mesenchymal stem cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;170(1):164–170. doi: 10.1007/s10517-020-05024-z

32. Wang L., Wu F., Song Y., Duan Y., Jin Z. Erythropoietin induces the osteogenesis of periodontal mesenchymal stem cells from healthy and periodontitis sources via activation of the p38 MAPK pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2018;41(2):829–835. doi: 10.3892/ijmm.2017.3294

33. Zhou J., Wei F., Ma Y. Inhibiting PPARγ by erythropoietin while upregulating TAZ by IGF1 synergistically promote osteogenic differentiation of mesen-

chymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2016;478(1):349–355. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.049

34. Tari K., Atashi A., Kaviani S., AkhavanRahnama M., Anbarlou A., Mossahebi-Mohammadi M. Erythropoietin induces production of hepatocyte growth factor from bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*. *Biologicals*. 2017;45:15–19. doi: 10.1016/j.biologicals.2016.10.010

35. Cui J., Liu X., Zhang Z., Xuan Y., Liu X., Zhang F. EPO protects mesenchymal stem cells from hyperglycaemic injury via activation of the Akt/FoxO3a pathway. *Life Sci.* 2019;222:158–167. doi: 10.1016/j.lfs.2018.12.045

36. Hu M.C., Shi M., Cho H.J., Zhang J., Pavlenco A., Liu S., Sidhu S., Huang L.J., Moe O.W. The erythropoietin receptor is a downstream effector of Klotho-induced cytoprotection. *Kidney Int.* 2013;84(3):468–481. doi: 10.1038/ki.2013.149

37. Tsai T.H., Lu C.H., Wallace C.G., Chang W.N., Chen S.F., Huang C., Tsai N.W., Lan M.Y., Sung P.H., Liu C.F., Yip H.K. Erythropoietin improves long-term neurological outcome in acute ischemic stroke patients: a randomized, prospective, placebo-controlled clinical trial. *Crit. Care.* 2015;19(1):49. doi: 10.1186/s13054-015-0761-8

38. Garrigue P., Hache G., Bennis Y., Brige P., Stalin J., Pellegrini L., Velly L., Orlandi F., Castaldi E., Dignat-George F., Sabatier F., Guillet B. Erythropoietin pretreatment of transplanted endothelial colony-forming cells enhances recovery in a cerebral ischemia model by increasing their homing ability: a SPECT/CT study. *J. Nucl. Med*. 2016;57(11):1798–1804. doi: 10.2967/jnumed.115.170308

39. Zhang S., Shi B. Erythropoietin modification enhances the protection of mesenchymal stem cells on diabetic rat-derived schwann cells: implications for diabetic neuropathy. *Biomed. Res. Int*. 2017;2017:6352858. doi: 10.1155/2017/6352858

40. Li J., Guo W., Xiong M., Zhang S., Han H., Chen J., Mao D., Yu H., Zeng Y. Erythropoietin facilitates the recruitment of bone marrow mesenchymal stem cells to sites of spinal cord injury. *Exp. Ther. Med*. 2017;13(5):1806–1812. doi: 10.3892/etm.2017.4182

41. Zhang H., Fang X., Huang D., Luo Q., Zheng M., Wang K., Cao L., Yin Z. Erythropoietin signaling increases neurogenesis and oligodendrogenesis of endogenous neural stem cells following spinal cord injury both in vivo and in vitro. *Mol. Med. Rep*. 2018;17(1):264–272. doi: 10.3892/mmr.2017.7873

42. Si W., Wang J., Li M., Qu H., Gu R., Liu R., Wang L., Li S., Hu X. Erythropoietin protects neurons from apoptosis via activating PI3K/AKT and inhibiting Erk1/2 signaling pathway. *3 Biotech*. 2019;9(4):131. doi: 10.1007/s13205-019-1667-y

43. Chen S.J., Wang Y.L., Lo W.T., Wu C.C., Hsieh C.W., Huang,C.F., Lan Y.H., Wang C.C., Chang D.M., Sytwu H.K. Erythropoietin enhances endogenous haem oxygenase-1 and represses immune responses to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Exp. Immunol*. 2010; 162(2):210–223. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04238.x

44. Zhong L., Zhang H., Ding Z.F., Li J., Lv J.W., Pan Z.J., Xu D.X., Yin Z.S. Erythropoietin-induced autophagy protects against spinal cord injury and improves neurological function via the extracellular-regulated protein kinase signaling pathway. *Mol. Neurobiol*. 2020;57(10):3993–4006. doi: 10.1007/s12035-020-01997-0

45. Huang R., Zhang J., Ren C., Zhang X., Gu L., Dong Y., Zhang J., Zhang J. Effect of erythropoietin on Fas/FasL expression in brain tissues of neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Neuroreport*. 2019;30(4):262–268. doi: 10.1097/WNR.0000000000001194

46. Jasiulewicz A., Lisowska K.A., Dębska-Ślizień A., Witkowski J.M. Phenotype, proliferation and apoptosis of B lymphocytes in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Int. Immunol*. 2016;28(11):523–532. doi: 10.1093/intimm/dxw032

47. Cakiroglu F., Enders-Comberg S.M., Pagel H., Rohwedel J., Lehnert H., Kramer J. Erythropoietin-enhanced endothelial progenitor cell recruitment in peripheral blood and renal vessels during experimental acute kidney injury in rats. *Cell. Biol. Int*. 2016;40(3):298–307. doi: 10.1002/cbin.10566

48. Li J.P., Wang D.W., Song Q.H. Transplantation of erythropoietin gene-transfected umbilical cord mesenchymal stem cells as a treatment for limb ischemia in rats. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(4):19005–19015. doi: 10.4238/2015.December.29.8

49. Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kabakov A.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Kazakov O.V., Poveshchenko A.F., Yankaite E.V. Therapeutic potential of a biomedical cellular product in rats with lower limb ischaemia. *Angiol. Sosud. Khir*. 2020;26(3):37–43. doi: 10.33529/ANGIO2020315

50. Hu R., Cheng Y., Jing H., Wu H. Erythropoietin promotes the protective properties of transplanted endothelial progenitor cells against acute lung injury via PI3K/Akt pathway. *Shock*. 2014;42(4):327–336. doi: 10.1097/SHK.0000000000000216

51. Zhang Z., Sun C.., Wang J., Jiang W., Xin Q., Luan Y. Timing of erythropoietin modified mesenchymal stromal cell transplantation for the treatment of experimental bronchopulmonary dysplasia. *J. Cell Mol. Med*. 2018;22(11):5759–5763. doi: 10.1111/jcmm.13843

52. Luan Y., Zhang L., Chao S., Liu X., Li K., Wang Y., Zhang Z. Mesenchymal stem cells in combination with erythropoietin repair hyperoxia-induced alveoli dysplasia injury in neonatal mice via inhibition of TGF-β1 signaling. *Oncotarget*. 2016;7(30):47082–47094. doi: 10.18632/oncotarget.9314

53. Imam R.A., Rizk A.A. Efficacy of erythropoietin-pretreated mesenchymal stem cells in murine

burn wound healing: possible *in vivo* transdifferentiation into keratinocytes. *Folia Morphol. (Warsz).* 2019;78(4):798–808. doi: 10.5603/FM.a2019.0038

54. Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kim I.I., Surovtseva M.A., Sadykova J.B., Semin P.A., Zavjalov E.L., Krivoshapkin A.L., Konenkov V.I. Treatment of intervertebral disc degeneration in Wistar rats with mesenchymal stem cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;168(4):578–582. doi: 10.1007/s10517-020-04756-2

55. Фомичев А.В., Чернявский А.М., Гуляева К.К., Повещенко О.В., Лыков А.П., Карева Ю.Е., Минин С.М., Никитин Н.А. Результаты интрамиокардиальной имплантации обработанных эритропоэтином аутологичных клеток костного мозга при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с критическим поражением коронарных артерий. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(1): 62–69. doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-62-69

Fomichev A.V., Chernyavsky A.M., Gulyaeva K.K., Poveshchenko O.V., Lykov A.P., Kareva Yu.E., Minin S.M., Nikitin N.A. The results of intramiocardial implantation of autologous bone marrow cells treated with erythropoietin in surgical treatment of coronary artery disease with sever lesion of vessels. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(1):62–69. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-1-62-69

56. Lagrèze W.A., Küchlin S., Ihorst G., Grotejohann B., Beisse F., Volkmann M., Heinrich S.P., Albrecht P., Ungewiss J., Wörner M., …TONE study group. Safety and efficacy of erythropoietin for the treatment of patients with optic neuritis (TONE): a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):991–1000. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00322-7

57. Juul S.E., Comstock B.A., Wadhawan R., Mayock D.E., Courtney S.E., Robinson T., Ahmad K.A., Bendel-Stenzel E., Baserga M., LaGamma E.F., … PENUT Trial Consortium. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(3):233–243. doi: 10.1056/NEJMoa1907423

58. Wellmann S., Hagmann C.F., von Felten S., Held L., Klebermass-Schrehof K., Truttmann A.C., Knöpfli C., Fauchère J.C., Bührer C., Bucher H.U., Rüegger C.M.; Erythropoietin for the Repair of Cerebral Injury in Very Preterm Infants (EpoRepair) Investigators. Safety and short-term outcomes of high-dose erythropoietin in preterm infants with intraventricular hemorrhage: the EpoRepair randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open*. 2022;5(12):e2244744. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44744

59. Hong J.M., Choi M.H., Park G.H., Shin H.S., Lee S.J., Lee J.S., Lim Y.C. Transdural revascularization by multiple burrhole after erythropoietin in stroke patients with cerebral hypoperfusion: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2022;53(9):2739–2748. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.038650

60. Minamino T., Higo S., Araki R., Hikoso S., Nakatani D., Suzuki H., Yamada T., Okutsu M., Yamamoto K., Fujio Y., … EPO-AMI-II Investigators. Low-Dose Erythropoietin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (EPO-AMI-II). A randomized controlled clinical trial. *Circ. J.* 2018;82(4):1083–1091. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0889

Сведения об авторе:

Лыков Александр Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Information about the author:

Alexander P. Lykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Поступила в редакцию 15.10.2022
После доработки 04.01.2023
Принята к публикации 08.02.2023

Received 15.10.2022
Revision received 04.01.2023
Accepted 08.02.2023

УДК 576.0 DOI: 10.18699/SSMJ20230204
Обзор литературы / Review article

Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение

А.П. Лыков

Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а

Резюме

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) – это мультипотентные стромальные клетки, способные дифференцироваться в различные типы клеток, включая адипоциты, остеоциты, хондроциты и др. МСК могут быть выделены из различных тканей организма человека и животных. МСК характеризуются высокой пролиферативной способностью, дифференцировкой в соединительнотканном направлении, паракринной и трофической активностью (продуцируют широкий спектр биологически активных молекул), способны мигрировать в зону повреждения органов и тканей, оказывают иммуносупрессивное действие. Между МСК человека и млекопитающих имеются сходства и различия по фенотипу, функциональной активности. На экспериментальных моделях и в клинических испытаниях показан их терапевтический потенциал, что позволяет рассматривать МСК-ориентированные клеточные технологии как альтернативу традиционным способам лечения. В статье представлен обзор и анализ данных литературы, посвященной изучению свойств МСК, сигнальных путей, вовлеченных в регуляцию активности клеток, перспектив использования МСК в лечении воспалительно-дегенеративных заболеваний. В ходе подготовки обзора из баз данных eLibrary и Национального центра биотехнологической информации (NCBI) взяты полнотекстовые, свободного доступа статьи за период с 2006 по 2022 г.

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, фенотип, сигнальные пути, цитокины, терапевтический потенциал.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru
Для цитирования: Лыков А.П. Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):40–53. doi: 10.18699/SSMJ20230204

Mesenchymal stem cells: properties and clinical application

A.P. Lykov

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of Minzdrav of Russia
630040, Novosibirsk, Okhotskaya str., 81a

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent stromal cells that can differentiate into various cell types, including adipocytes, osteocytes, chondrocytes, etc. MSCs can be isolated from various human and animal tissues. MSCs are characterized by high proliferative capacity, differentiation in the connective-tissue direction, paracrine and trophic activity (they produce a wide range of biologically active molecules), are capable of migrating to the zone of organ and tissue damage, and exhibit immunosuppression. There are similarities and differences between human and mammalian MSCs in phenotype and functional activity. The therapeutic potential of MSCs has been shown on experimental models and in clinical trials, which allows us to consider the MSC-oriented cell technologies as an alternative to traditional methods of treatment. The article presents a review and analysis of the literature devoted to the study of MSCs properties, signaling pathways involved in the regulation of cell activity, the prospects for the use of MSCs in the treatment of

inflammatory and degenerative diseases. During preparation of the review full-text, free access articles for the period from 2006 to 2022 were taken from eLibrary and National Center for Biotechnology Information (NCBI) databases.

Key words: mesenchymal stem cells, phenotype, signaling pathways, cytokines, therapeutic potential.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author: Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru
Citation: Lykov A.P. Mesenchymal stem cells: properties and clinical applications. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):40–53. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230204

Фенотип и функциональные свойства мезенхимных стволовых клеток (МСК)

МСК – это мультипотентные стромальные клетки, способные дифференцироваться в различные типы клеток, включая адипоциты, остеоциты, хондроциты и др. Первые упоминания о МСК во взрослом организме принадлежат А.А. Максимову, А.А. Заварзину, А.В. Румянцеву и А.Я. Фриденштейну [1]. В последнее время сформировалось окончательное представление о существовании в организме человека и животных отдельной популяции мезенхимы, а именно МСК, являющейся общим источником клеточных элементов негемопоэтической ткани. По рекомендациям Международного общества по клеточной терапии (ISCT) к «истинным» МСК относятся клетки, которые адгезируют к пластику и имеют фибробластоподобную морфологию; позитивны по CD73, CD90 и CD105 и негативны по CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, CD19 и HLA-DR; дифференцируются в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлении [2]. Показана экспрессия на МСК CD13, CD29, CD44, CD49e, CD54, CD71, CD106, CD166, HLA-ABC и нет экспрессии CD62E, CD62L, CD62P, CD80, CD86, CD40, Stro-1, CD271, SSEA-4, CD146, CD49a, рецептора к лептину [3, 4]. При сопоставлении иммунофенотипа МСК человека и животных установлено, что МСК свиней несут маркеры CD, аналогичные CD МСК человека, включая CD90, MSCA-1 (TNAP/W8B2), CD44, CD29 и SLA I, а также сопоставимы по пролиферативному и дифференцировочному потенциалу [5]. МСК человека и мышей различаются по наличию CD90, человека и крыс – по наличию CD71, человека и кроликов – по наличию CD29 и CD90 [6]. На МСК кроликов показана экспрессия CD44, α-SMA, десмина и виментина, CD51 и отсутствие экспрессии CD13, CD14, CD29, CD31, CD34, CD45, CD49d, CD49f, CD54, CD59, CD71, CD73, CD90, CD105, CD106, CD133, CD166, MHC I и MHC II. На МСК человека выявлена экспрессия CD59, CD166, α-SMA, виментина и, в меньшей степени, CD71, десмина, CD49d и CD31. Для МСК коз и овец характерны наличие CD44, CD166, а также отчасти CD34, CD45, CD105 и CD90, способность к цитодифференцировке в соединительнотканном направлении [7]. Экспрессия CD146 на МСК – признак высокой плюрипотентности и самоподдержания пула клеток [8].

Среди функций МСК следует выделить способность: 1) к самоподдержанию/самообновлению клеток, что позволяет *in vivo* и *in vitro* генерировать новые клоны МСК [9, 10]; 2) к формированию стромального микроокружения для гемопоэтических стволовых клеток и стимуляции гемопоэза, как результат – к секреции цитокинов и хемоаттрактантов, а также к прямым взаимодействиям с кроветворными клетками [11–14]; 3) к дифференцировке в соединительнотканном направлении (адипоциты, остеоциты, хондроциты), в миоциты, нейрональные клетки и др. [2]; 4) к проявлению иммуномодулирующей активности через кооперацию с Т- и В-клетками, естественными киллерами, дендритными клетками как при прямом контакте, так и опосредованно через паракринный эффект. Отсутствие на мембране МСК MHC класса I и ко-стимулирующих молекул CD40, CD80, CD86, а также большей части MHC класса II, за исключением минорных антигенов гистосовместимости, способствует низкой иммуногенности МСК.

Продукция МСК IL-4 и IL-10 инициирует иммуносупрессию, что способствует снижению высвобождения TNF-α и IFN-γ клетками иммунной системы и опосредуется через продукцию таких факторов, как индоламин-2,3-диоксигеназа, простагландин E_2, оксид азота, TGF-β, TSG-6, VEGF, HGF, IL-6, экспрессию поверхностных молекул-ингибиторов (sHLA-G, галектин, B7-H1) и индукцию формирования клеток с регуляторной активностью (Treg, толерогенные дендритные клетки, Breg, миелосупрессоры). МСК оказывают иммуномодулирующее действие через активацию Treg, подавляющих пролиферативный и секреторный потенциал Т- и В-клеток, натуральных киллеров [15, 16]. Показано, что под влиянием кондиционированных сред от МСК увеличивается экспрессия FoxP3 и продукция IL-10 Т-хелперами, что может быть связано с секрецией МСК IL-6 [16]. Также МСК регулируют фагоцитарную ак-

тивность: усиливают ее у макрофагов фенотипа M1, M2a и подавляют у макрофагов M2b. Наряду с этим МСК влияют на продукцию макрофагами TNF-α (подавляют в макрофагах M1, M2a и увеличивают в макрофагах M2b), но не изменяют синтез IL-10 [17].

Эти функции МСК осуществляют благодаря своей способности к миграции, секреторной активности и др. МСК выходят из костного мозга в периферическое русло и поступают в ткани в ответ на действие повреждающих факторов (физических, химических, травма, воспаление, гипоксия и др.). Существенная роль в трансэндотелиальной миграции МСК отводится молекулам адгезии: интегринам (α1, α2, α3, α4, α5, αv, β1, β2 и β3), VCAM-1, ICAM-1, CD166 (ALCAM), CD105, CD49d [18, 19]. МСК экспрессируют широкий спектр хемокинов и хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CCR4, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR2, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5 и CXCR6), что служит косвенным признаком вовлеченности их в хоминг [20, 21]. МСК секретируют широкий спектр биологически активных молекул, через которые осуществляют как аутокринные, так и паракринные эффекты. В кондиционированных средах МСК содержатся как провоспалительные (IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8, IFN-γ), так и противовоспалительные цитокины (IL-1RA, IL-10), ростовые факторы (HGF, bFGF, EGF, SCF, VEGF, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7, LIF, TGF-β, SDF-1α), а также тромбоспондин-2, MCP-1, MMP-1, MMP-8, MMP-13 [22–24].

МСК костного мозга наиболее изучены и апробированы как источник для клеточной терапии на экспериментальных моделях заболеваний у животных и в пилотных исследованиях лечения различных патологий у человек. Кроме этого МСК выделяют из скелетных мышц, пупочного канатика, периферической крови, пульпы зубов, амниотической жидкости, менструальной крови, мочи [25–28]. Анализ рецепторов, вовлеченных в реализацию хоминга МСК костного мозга, показал, что уже после второго пассажа на МСК экспрессируются хемокиновые рецепторы семейства CC (CCR1, CCR7, CCR9) и семейства CXC (CXCR4, CXCR5, CXCR6) [29]. На более поздних сроках культивирования (12–16 пассаж) МСК костного мозга утрачивают хемокиновые рецепторы и способность к хемотаксису вследствие снижения экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1) и CD157, хотя экспрессия CD90 и CD105 увеличивается. Изменения фенотипа обусловлены замедлением темпа роста клеток и усилением спонтанного апоптоза. Показано, что при увеличении срока культивирования МСК костного мозга с 14 до 28 или 42 суток возрастает содержание коллагена 1 и 2 типа (маркеров хондрогенного потенциала клеток) [30]. МСК жировой ткани имеют повышенный пролиферативный потенциал по сравнению с МСК костного мозга. МСК висцерального жира проявляют большую жизнеспособность и выделяются в большем количестве в сравнении с МСК из подкожного жира, несут CD90 и CD105, обладают более выраженной стволовостью и способностью к адипогенной дифференцировке по сравнению с МСК подкожного жира [31]. МСК бурого жира от молодых мышей проявляют повышенную пролиферацию, остеогенную, адипогенную и миокардиоцитарную дифференцировку в сравнении с МСК из белого жира [32].

Показано, что МСК костного мозга свиней сопоставимы по морфологии, дифференцировочному потенциалу и иммуносупрессии с МСК человека [33]. В то же время, хотя МСК свиней (минипиги) по морфологии, пролиферации и способности к формированию колоний схожи с МСК человека, но для них характерна сниженная способность к образованию дифференцированных и функциональных остеобластов [34]. Из костного мозга мышей (двух бедренных и двух берцовых костей) можно нарастить до 10^7 МСК, а из одного образца аспирата костного мозга человека – около (0,5–2,5) × 10^6 МСК к 3-му пассажу [35]. Сопоставление секретома МСК жировой ткани человека и мышей выявило совпадение экспрессируемых клетками белков на 92 % (401 тип белков) [36].

Факторы, влияющие на функциональные свойства МСК

Источник МСК существенно влияет на количество получаемых клеток и их функциональный потенциал. Сопоставление МСК из пуповинной крови, плаценты и костного мозга человека не выявило различий по морфологии клеток, способности адгезировать к пластику, экспрессии CD29, CD44, CD73, CD90 и CD105 на клеточной мембране, способности к дифференцировке в соединительнотканном направлении, в то же время МСК из плаценты обладают более выраженной способностью формировать колонии [37, 38]. Также МСК из жировой ткани, пуповинной крови и плаценты человека схожи по морфологии клеток и экспрессии поверхностных маркеров, но различаются по дифференцировочному потенциалу в адипогенном и остеогенном направлении (лучше дифференцируют МСК из жировой ткани); клетки в одинаковой степени секретируют IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-6, TIMP-1, TIMP-2, MCP-1, G-CSF, но есть различия по уровню продукции VEGF, TNF-α, IL-6R (выше для МСК из

жировой ткани) и экспрессии ICAM-1, DGF-15 (ниже для МСК из жировой ткани) [39]. МСК человека могут дифференцироваться в остеобласты как *in vitro*, так и *in vivo* [40]. Анализ остеогенной дифференцировки МСК человека, выделенных из жировой ткани, костного мозга и пуповинной крови, на экспериментальной модели костного дефекта бедренной кости у крыс не выявил различий по формированию костной ткани [41]. МСК крыс, полученные из тканей нижней челюсти и бедренных костей *in vitro*, различаются по интенсивности пролиферации (больше у МСК из тканей нижней челюсти), МСК из бедренных костей образуют больше колоний, для МСК из тканей нижней челюсти выше потенциал минерализации и остеогенной дифференцировки [42]. У свиней сопоставление МСК из костного мозга, жировой ткани и кожи *in vitro* показало, что костномозговые МСК обладают большей способностью к самообновлению при относительно медленной пролиферации, в отличие от МСК из жировой ткани (высокая пролиферативная активность), нет различий по дифференцировочному потенциалу, отличительной чертой МСК из кожи явилась продукция IFN-γ [43].

Возраст донора и длительность культивирования клеток влияют на свойства МСК. Так, МСК из жировой ткани доноров младше 30 лет интенсивнее, чем МСК лиц более старшего возраста, пролиферировали, дифференцировались в адипогенном направлении *in vitro* [44]. Показано, что МСК молодых крыс *in vitro* характеризуются более быстрым ростом и повышенным потреблением глюкозы по сравнению с МСК старых крыс [45]. При длительном культивировании МСК *in vitro* высок риск возникновения повреждений генетического материала [46]. Так, при сравнении характеристик МСК костного мозга при продолжительном росте *in vitro* в средах DMEM и αMEM обнаружено, что в первом случае происходит утрата типичной фибробластоподобной морфологии, гомогенности и равномерности формирования монослоя, снижение экспрессии CD146, что может быть следствием различий в концентрации глюкозы в питательных средах [47, 48]. Существенное влияние на «стареющие» МСК в месте их введения *in vivo* оказывает окислительный стресс, инициирующий подавление дифференцировки, миграции и хоминга, активации продукции провоспалительных факторов [49].

Также на функциональные свойства МСК влияет состояние здоровья донора клеток. Показано, что МСК от больных остеоартритом на ранних и поздних стадиях и доноров не различались по дифференцировке в соединительнотканном направлении, но МСК больных остеоартритом на ранней стадии в меньшей степени экспрессировали CD146 (данные, полученные в ходе экспансии клеток *in vitro*) [50]. МСК из синовиальной оболочки больных остеоартритом и ревматоидным артритом сопоставимы по количеству выделенных клеток [51]. МСК, выделенные из воспаленной и интактной периодонтальной связки, имели типичную морфологию, МСК из воспаленной периодонтальной связки имели повышенный пролиферативный и миграционный потенциал, но были менее способны к дифференцировке в остеогенном направлении *in vitro* [52]. МСК лошадей, страдающих метаболическим синдромом, демонстрируют сниженный пролиферативный потенциал, способность к дифференцировке в остеогенном и хондрогенном направлении, имеют повреждения митохондрий и повышенный уровень аутофагии (результаты исследований *in vitro*) [53].

Функциональный потенциал МСК модулируется цитокинами. Так, инкубация МСК с провоспалительными цитокинами IL-1α, IL-1β, TNF-α и IFN-γ приводит к смене спектра продукции биологически активных молекул [54]. В ответ на IL-1 увеличивается секреция МСК G-CSF, IL-6 и IL-8, усиливается миграция МСК из синовиальной оболочки, хондрогенная дифференцировка, снижается экспрессия молекул адгезии и плюрипотентности [55]. Сочетание IL-2 и FGF стимулирует экспансию МСК [56]. IL-4 подавляет экспрессию генов *RUNX2*, *COL1*, активность щелочной фосфатазы и продукцию VEGF, остеогенную дифференцировку, в то время как IL-6 увеличивает минерализацию, экспрессию генов *RUNX2* МСК из жировой ткани человека [57]. МСК при гипоксии в ответ на IL-8 усиливают пролиферацию, аутофагию, экспрессию Akt, STAT3 и VEGF, уменьшают долю клеток в апоптозе [58]. При обработке МСК IL-17 индуцируется экспрессия PDL1 [59]. Комбинация IL-22 с IFN-γ и TNF-α усиливает пролиферацию, миграцию, экспрессию транскрипционных факторов адипогенеза и остеогенеза МСК в сравнении с эффектом только одного IL-22 [60]. Белки семейства TGF стимулируют экспрессию аггрекана и коллагена 2 типа, продукцию матрикса хряща [61]. В ответ на IFN-γ МСК проявляют противовоспалительный эффект [62]. Эритропоэтин способствует задержке МСК в фазе клеточного цикла G_0G_1, оказывает антиапоптотическое действие и стимулирует пролиферацию, миграцию и аутофагию [63].

Сигнальные пути, вовлеченные в жизнедеятельность МСК

Дифференцировка МСК опосредуется сложной сетью сигнальных путей с вовлечением RhoA/ROCK, Akt/Erk, YAP/TAZ эффекторов Hip-

ро, которые запускаются как химическими, так и механическими стимулами. Пролиферация, дифференцировка МСК контролируются TGF-β. Так, при повреждении спинного мозга МСК подавляют пролиферацию астроцитов, экспрессию TGF-β1, Smad2 (белок, проводящий сигналы и модулирующий транскрипцию), p-Smad2 на ранних этапах течения патологического процесса, что указывает на возможность МСК подавлять сигнальные пути TGF-β/Smad [64, 65]. Транскрипция генов, дифференцировка, миграция клеток в эмбриогенезе опосредуются сигнальным путем Wnt. Под влиянием Sox11 индуцируется Wnt7b в МСК, что способствует снижению остеопороза и заживлению переломов костей вследствие самообновления и остеогенной дифференцировки [66]. Белки проростков (SPRY) вовлечены в контроль пролиферации, дифференцировки и выживания клеток опосредованно, через подавление рецепторной тирозинкиназы (RTK) и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK), способны ингибировать участок интеграции MMTV в сигнальном пути Wnt/ERK [67].

Показана способность SPRY4 угнетать остеогенную дифференцировку и стимулировать адипогенез МСК *in vitro*. Подавление активности SPRY4 в костном мозге C57BL/6 мышей *in vivo* блокирует накопление жира и способствует дифференцировке остеобластов при удалении яичников. Инактивация сигнала Wnt ведет к снижению ингибирования адипогенной дифференцировки и стимуляции остеогенной дифференцировки малой интерферирующей РНК Spry4. Самообновление и поддержание стволовости, экспрессия TGF-β1, c-Myc и p53, остеогенная дифференцировка МСК находятся под контролем сигнального пути Notch [68]. В регуляции жизнедеятельности МСК участвует и LIF (член семейства IL-6) через связывание с низкоаффинным рецептором и гетеродимерным рецептором GP130 с последующим вовлечением в сигнальный путь тирозинкиназы Янус (JAK). При активации LIF стимулируется STAT3, что затрагивает гены эмбриональных стволовых клеток (Oct4, NANOG, c-myc), индуцируя деление и самообновление клеток без дифференцировки. Активация сигнального пути LIF/JAK/STAT также обеспечивает самообновление клеток, а при активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) увеличивается выживание клеток [69, 70].

Hippo – сигнальный путь, состоящий из MST1/2 (стимулирующий макрофаги белок 1, 2 или серин-треониновая киназа 4, фосфорилирует гидроксильную группу в остатках серина и треонина) и LATS1/2 (большая супрессирующая опухоль киназа 1, 2), также влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток. При активации пути Hippo ингибируется YAP (белок регуляции транскрипции, ассоциированный с Yes 1), что запускает фосфорилирование серотонина в положении 127. Наряду с TAZ, YAP относится к ко-активаторам транскрипции. После дефосфорилирования LATS1/2 комплекс YAP/TAZ транспортируется в ядро клеток, где он связывается с транскрипционными факторами и индуцирует подавление пролиферации и апоптоза клеток. В поддержание стволовости, самообновления и пролиферации клеток в эмбриогенезе сигнальный путь YAP/TAZ вовлечен через активацию белков Smad-2, -3, -4 [71]. Белок 1, модифицирующий активность рецепторов (RAMP1), участвует в остеогенезе [72]. Сигнальный путь Hedgehog эффективен в самообновлении и регенерации эмбриональных стволовых клеток и зрелых стволовых клеток [73]. Он инициируется связыванием полипептидов Hedgehog Desert (Dhh), Indian (Ihh) и Sonic (Shh) с трансмембранным рецептором Patched (PTCH), что ведет к отмене его ингибирующего влияния на трансмембранный рецептор Smoothened (SMO), который, в свою очередь, активирует семейство транскрипционных факторов GLI (GLI1, GLI2 и GLI3), регулирующих экспрессию генов, кодирующих белки пути Hedgehog.

Терапевтический потенциал МСК

Клеточные технологии, в том числе МСК-ориентированные, рассматриваются как потенциально новый метод регенерации поврежденных тканей и органов. При введении МСК в патологический очаг клеткам приходится адаптироваться к факторам микроокружения (провоспалительный цитокиновый фон, изобилие PAMP и DAMP, TLR, рецепторов типа NLR, CLR и RLR, окислительный стресс, гипоксия, гипергликемия и др.), которые могут стимулировать МСК к продукции высокого уровня цитокинов или же угнетать заселение и выживание клеток. Выделяемые МСК в месте введения цитокины, такие как VEGF, IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и IL-6, являются медиаторами ангиогенеза и предотвращения апоптоза/некроза клеток. Эффективность МСК при остром инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности продемонстрирована как на экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях [74–79]. Введение МСК способствует увеличению фракции выброса левого желудочка, формированию новых сосудов, уменьшению зоны некроза миокарда. Терапевтический потенциал МСК показан и при критической ишемии нижних конечностей – улучшение перфузии крови, стимуляция ангиогенеза, уменьшение аутоампутаций, мышечной дистрофии и

фиброза [80–83]. МСК нашли свое применение при лечении заболеваний опорно-двигательной системы [84–87], способствуют сохранности клеток пульпозного ядра межпозвонкового диска, снижению воспалительной реакции. МСК-ориентированные технологии применяются для лечения дефектов кожи (длительно незаживающие язвенные дефекты различного генеза, ожоги).

МСК ускоряют репарации дефектов кожи, снижают апоптоз, модулируют воспалительную реакцию в зоне дефекта, рекрутируют собственные МСК и их дифференцировку в клеточные элементы кожи [88–91]. МСК внедряются в лечение гинекологической патологии (бесплодие, преэклампсия, хроническое воспаление), способствуют созреванию фолликулов и лютеиновых телец с яйцеклетками внутри, имплантации эмбрионов, репаративным процессам [92, 93]. Введение МСК человека мышам с индуцированной химиотерапией с недостаточностью яичников способствовало, по данным мазков из влагалища, изменению уровня эстрогенов, репопуляции растущих фолликулов, снижению артериального давления и увеличению массы тела плода при эклампсии, отмене дегенеративных процессов в децидуальных клетках. Эффективность МСК показана при воспалительных процессах в желудочно-кишечном тракте [94–96]. МСК усиливают пролиферативный и регенераторный потенциал энтероцитов, восстановление проницаемости слизистых оболочек, заживление перианальных свищей и снижают степень тяжести колита, повреждение нервов в стенке толстой кишки, инфильтрацию нейтрофилами, а также способны к трансдифференцировке в кишечные стволовые клетки.

МСК апробируют для лечения остеоартрозов, повреждений роговицы, пигментной ретинопатии, снижения повреждения от ишемии и реперфузии донорских органов, энцефалопатий, рассеянного склероза, инфаркта головного мозга, заболеваний печени, увеличения приживаемости трансплантированных органов, патологий легких, сахарного диабета и др. [97–108]. МСК успешно применяются в терапии гематологических онкологических заболеваний. Так, МСК из Вартонова студня способствуют приживлению гемопоэтических стволовых клеток и модулированию аллореактивности (подавляют реакцию «трансплантат против хозяина», РТПХ) [109, 110]. МСК рассматривают и используют как инструмент профилактики и лечения развития острой и хронической РТПХ. Так, введение МСК из пуповинной крови улучшало приживление гемопоэтических стволовых клеток и снижало частоту развития хронической, но не острой РТПХ [111], а по данным O. Ringdén et al. [112], МСК костного мозга более эффективны для профилактики развития острой РТПХ. В период пандемии COVID-19 и отсутствия эффективных способов лечения данной инфекции клинические испытания показали, что применение МСК способствует снижению «цитокинового шторма», регулирует иммунные реакции, способствует восстановлению эпителия легочных сосудов и альвеол [113, 114].

Необходимо отметить тот факт, что МСК-ориентированная терапия может давать нежелательные эффекты, такие как иммуносупрессия, что связано с продукцией широкого спектра биологически активных молекул, подавляющих иммунные реакции. Накапливаются данные о наличие у МСК тропизма к опухолевой ткани, встраиванию их в строму новообразований и поддержанию прогрессии опухоли [115, 116]. Другая проблема использования МСК заключается в накоплении геномных изменений (подавление контроля клеточного цикла, снижение репарации ДНК) в ходе длительной экспансии *in vitro*: несмотря на то что введение МСК с геномными изменениями мышам не вело к развитию у них опухоли, необходим геномный мониторинг с целью минимизации риска канцерогенеза [46]. Кроме этого, высок риск формирования эктопических очагов оссификации МСК, например, наделение МСК теногенной и остео-/хондрогенной компетентностью как результат встраивания лентивируса, экспрессирующего Smad8 и BMP2, с последующим введением их подкожно или внутримышечно способствовало образованию сухожильных и костных структур [117].

К ограничению МСК-ориентированной терапии можно отнести ее кратковременный характер [118, 119]. Так, сочетание аортокоронарного шунтирования с внутримиокардиальным введением аутологичных мононуклеарных клеток способствовало увеличению фракции выброса левого желудочка до 6 месяцев и отмене этого улучшения на более поздних сроках [120]; внутримышечное введение МСК костного мозга больным с критической ишемией нижних конечностей способствовало снижению риска ампутации конечностей, ускорению эпителизации язвенных дефектов кожи и уменьшению частоты рецидивов, но не долее чем на 6 месяцев [121]. Это стимулирует поиск новых стратегий, направленных на повышение терапевтической эффективности МСК, например использование достижений генной инженерии [120], прекондиционирования МСК с использованием различных физических (гипоксия, аноксия, тепловой шок, экспансия

клеток на трехмерных полимерных скаффолдах), химических (магнитные наночастицы железа) и биологических (мелатонин, эритропоэтин, цитокины, лиганды рецепторов распознавания образов – TLR) факторов позволяет сохранить стволовость и повысить выживаемость клеток [63, 121–122]. Перспективной является стратегия использования прекондиционирования МСК с опухолевыми клетками с целью повышения иммуномодулирующих свойств МСК, в том числе стимулирования противоопухолевой активности NK-клеток [123]. Использование бесклеточных технологий – внеклеточных везикул, которые содержат множество биологически активных молекул, таких как нуклеиновые кислоты, белки, микроРНК, мРНК, ДНК, липиды цитокины и др. [124–128], – позволяет избежать потенциальной канцерогенности, отторжения клеток, образования эмболов, нежелательной дифференцировки и передачи инфекции при трансплантации МСК.

Заключение

МСК – это обособленная популяция клеток мезенхимы, присутствующих во всех органах и тканях человека и животных, вовлеченных в процесс репарации/регенерации поврежденных органов и тканей. МСК способствуют подавлению провоспалительного фона в месте повреждения органов и тканей, формированию новых сосудистых сетей, эпителизации раневой поверхности, стимулированию к репарации резидентных стволовых клеток органов и тканей в месте повреждения. Применение МСК является перспективной альтернативной терапией, обладающей высоким потенциалом регенеративной медицины для лечения широкого спектра заболеваний и поражений, а также может обеспечить безопасную стратегию лечения.

Список литературы / References

1. Мезен Н.И., Квачева З.Б., Сычик Л.М. Стволовые клетки: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2014. 62 с.

Mezen N.I., Kvacheva Z.B., Sychik L.M. Stem cells: Educational and methodical manual. Minsk: BSMU, 2014. 62 p. [In Russian].

2. Dominici M., le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. doi: 10.1080/14653240600855905

3. Kalinina N.I., Sysoeva V.Yu., Ribina K.A., Parfenova E.V., Tkachuk V.A. Mesenchymal stem cells in tissue growth and repair. *Acta Natura*. 2011;3(4):30–37.

4. Anam K., Davis T.A. Comparative analysis of gene transcripts for cell signaling receptors in bone marrow-derived hematopoietic stem/progenitor cell and mesenchymal stromal cell populations. *Stem Cell Res. Ther*. 2013;4(5):112. doi: 10.1186/scrt323

5. Noort W.A., Oerlemans M.I., Rozemuller H., Feyen D., Jaksani S., Stecher D., Naaijkens B., Martens A.C., Bühring H.J., Doevendans P.A., Sluijter J.P. Human versus porcine mesenchymal stromal cells: phenotype, differentiation potential, immunomodulation and cardiac improvement after transplantation. *J. Cell. Mol. Med.* 2012;16(8):1827–1839. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01455.x

6. Lee T.C., Lee T.H., Huang Y.H., Chang N.K., Lin Y.J., Chien P.W., Yang W.H., Lin M.H. Comparison of surface markers between human and rabbit mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2014;9(11):e111390. doi: 10.1371/journal.pone.0111390

7. Ghaneialvar H., Soltani L., Rahmani H.R., Lotfi A.S., Soleimani M. Characterization and classification of mesenchymal stem cells in several species using surface markers for cell therapy purposes. *Indian J. Clin. Biochem*. 2018;33(1):46–52. doi: 10.1007/s12291-017-0641-x

8. Lv F.J., Tuan R.S., Cheung K.M., Leung V.Y. Concise review: the surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. *Stem. Cells.* 2014;32(6):1408–1419. doi: 10.1002/stem.1681

9. Jiang W., Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*. 2020;53(1):e12712. doi: 10.1111/cpr.12712

10. Purwaningrum M., Jamilah N.S., Purbantoro S.D., Sawangmake C., Nantavisai S. Comparative characteristic study from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J. Vet. Sci*. 2021;22(6):e74. doi: 10.4142/jvs.2021.22.e74

11. Liu J., Gao J., Liang Z., Gao C., Niu Q., Wu F., Zhang L. Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Res. Ther*. 2022;13(1):429. doi: 10.1186/s13287-022-02985-y

12. Borella G., Da Ros A., Borile G., Porcù E., Tregnago C., Benetton M., Marchetti A., Bisio V., Montini B., Michielotto B., … Pigazzi M. Targeting the plasticity of mesenchymal stromal cells to reroute the course of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;138(7):557–570. doi: 10.1182/blood.2020009845

13. Aqmasheh S., Shamsasanjan K., Akbarzadehlaleh P., Pashoutan Sarvar D., Timari H. Effects of mesenchymal stem cell derivatives on hematopoiesis and hematopoietic stem cells. *Adv. Pharm. Bull*. 2017;7(2):165–177. doi: 10.15171/apb.2017.021

14. Cao W., Cao K., Cao J., Wang Y., Shi Y. Mesenchymal stem cells and adaptive immune responses. *Immunol. Lett*. 2015;168(2):147–153. doi: 10.1016/j.imlet.2015.06.003

15. Ma Y., Wang Z., Zhang A., Xu F., Zhao N., Xue J., Zhang H., Luan X. Human placenta-derived mesenchymal stem cells ameliorate GVHD by modulating Th17/Tr1 balance via expression of PD-L2. *Life Sci.* 2018;214:98–105. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.061

16. Ivanova-Todorova E., Bochev I., Dimitrov R., Belemezova K., Mourdjeva M., Kyurkchiev S., Kinov P., Altankova I., Kyurkchiev D. Conditioned medium from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induces CD4+FOXP3+ cells and increases IL-10 secretion. *J. Biomed. Biotechnol*. 2012;2012:295167. doi: 10.1155/2012/295167

17. Kudlik G., Hegyi B., Czibula Á., Monostori É., Buday L., Uher F. Mesenchymal stem cells promote macrophage polarization toward M2b-like cells. *Exp. Cell Res*. 2016;348(1):36–45. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.022

18. Chen C.P., Lee M.Y., Huang J.P., Aplin J.D., Wu Y.H., Hu C.S., Chen P.C., Li H., Hwang S.M., Liu S.H., Yang Y.C. Trafficking of multipotent mesenchymal stromal cells from maternal circulation through the placenta involves vascular endothelial growth factor receptor-1 and integrins. *Stem. Cells*. 2008;26(2):550–561. doi: 10.1634/stemcells.2007-0406

19. Wang Y.G., Zhao Y., Li X.M., Tang B., Chu Y.N., Liu Y.L., Zhu H., Zhang Y. Effect of intercellular adhesion molecule-1 on the migration in vitro of murine mesenchymal stem cells and its related mechanism. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2014;22(2):479–484. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.02.039

20. Balasubramanian S., Venugopal P., Sundarraj S., Zakaria Z., Majumdar A.S., Ta M. Comparison of chemokine and receptor gene expression between Wharton's jelly and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*. 2012;14(1):26–33. doi: 10.3109/14653249.2011.605119

21. Brooke G., Tong H., Levesque J.P., Atkinson K. Molecular trafficking mechanisms of multipotent mesenchymal stem cells derived from human bone marrow and placenta. *Stem. Cells Dev*. 2008;17(5):929–940. doi: 10.1089/scd.2007.0156

22. Eleuteri S., Fierabracci A. Insights into the secretome of mesenchymal stem cells and its potential applications. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(18):4597. doi: 10.3390/ijms20184597

23. Andreeva E., Andrianova I., Rylova J., Gornostaeva A., Bobyleva P., Buravkova L. Proinflammatory interleukins' production by adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells: the impact of cell culture conditions and cell-to-cell interaction. *Cell Biochem. Funct*. 2015;33(6):386–393. doi: 10.1002/cbf.3125

24. Dabrowski F.A., Burdzinska A., Kulesza A., Sladowska A., Zolocinska A., Gala K., Paczek L., Wielgos M. Comparison of the paracrine activity of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord, amniotic membrane and adipose tissue. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43(11):1758–1768. doi: 10.1111/jog.13432

25. Kozlowska U., Krawczenko A., Futoma K., Jurek T., Rorat M., Patrzalek D., Klimczak A. Similarities and differences between mesenchymal stem/progenitor cells derived from various human tissues. *World J. Stem. Cells*. 2019;11(6):347–374. doi: 10.4252/wjsc.v11.i6.347

26. Ahn S.Y., Maeng Y.S., Kim Y.R., Choe Y.H., Hwang H.S., Hyun Y.M. *In vivo* monitoring of dynamic interaction between neutrophil and human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell in mouse liver during sepsis. *Stem Cell Res. Ther*. 2020;11(1):44. doi: 10.1186/s13287-020-1559-4

27. Chen Y.R., Yan X., Yuan F.Z., Ye J., Xu B.B., Zhou Z.X., Mao Z.M., Guan J., Song Y.F., Sun Z.W., … Yu J.K. The use of peripheral blood-derived stem cells for cartilage repair and regeneration in vivo: a review. *Front. Pharmacol*. 2020;11:404. doi: 10.3389/fphar.2020.00404

28. Longhini A.L.F., Salazar T.E., Vieira C., Trinh T., Duan Y., Pay L.M., Li Calzi S., Losh M., Johnston N.A., Xie H., … Grant M.B. Peripheral blood-derived mesenchymal stem cells demonstrate immunomodulatory potential for therapeutic use in horses. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212642. doi: 10.1371/journal.pone.0212642

29. Honczarenko M., Le Y., Swierkowski M., Ghiran I., Glodek A.M., Silberstein L.E. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells*. 2006;24(4):1030–1041. doi: 10.1634/stemcells.2005-0319

30. Branly T., Contentin R., Desancé M., Jacquel T., Bertoni L., Jacquet S., Mallein-Gerin F., Denoix J.M., Audigié F., Demoor M., Galéra P. Improvement of the chondrocyte-specific phenotype upon equine bone marrow mesenchymal stem cell differentiation: influence of culture time, transforming growth factors and type I collagen siRNAs on the differentiation index. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2):435. doi: 10.3390/ijms19020435

31. Jurgens W.J., Oedayrajsingh-Varma M.J., Helder M.N., Zandiehdoulabi B., Schouten T.E., Kuik D.J., Ritt M.J., van Milligen F.J. Effect of tissue-harvesting site on yield of stem cells derived from adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Cell Tissue Res.* 2008;332(3):415–426. doi: 10.1007/s00441-007-0555-7

32. Yang Y.M., Dong X.H., Ma W.C., Guan L.H., Wang Y.H., Huang X.H., Chen J.F., Zhao X. Proliferation, differentiation and immunoregulatory capacities of brown and white adipose-derived stem cells from young and aged mice. *Int. J. Stem. Cells*. 2020;13(2):246–256. doi: 10.15283/ijsc20019

33. Comite P., Cobianchi L., Avanzini M.A., Mantelli M., Achille V., Zonta S., Ferrari C., Alessiani M., de Silvestri A., Gandolfo G.M., … Bernardo M.E. Immunomodulatory properties of porcine, bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells and

comparison with their human counterpart. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2011;57 Suppl:OL1600-5.

34. Heino T.J., Alm J.J., Moritz N., Aro H.T. Comparison of the osteogenic capacity of minipig and human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.* 2012;30(7):1019–1025. doi: 10.1002/jor.22049

35. Nemeth K., Mayer B., Sworder B.J., Kuznetsov S.A., Mezey E. A practical guide to culturing mouse and human bone marrow stromal cells. *Curr. Protoc. Immunol*. 2013;102:22F.12.1–22F.12.13. doi: 10.1002/0471142735.im22f12s102

36. Nahar S., Nakashima Y., Miyagi-Shiohira C., Kinjo T., Kobayashi N., Saitoh I., Watanabe M., Noguchi H., Fujita J. A comparison of proteins expressed between human and mouse adipose-derived mesenchymal stem cells by a proteome analysis through liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3497. doi: 10.3390/ijms19113497

37. Beeravolu N., McKee C., Alamri A., Mikhael S., Brown C., Perez-Cruet M., Chaudhry R. Isolation and characterization of mesenchymal stromal cells from human umbilical cord and fetal placenta. *J. Vis. Exp*. 2017;(122):55224. doi: 10.3791/55224

38. Hoffmann A., Floerkemeier T., Melzer C., Hass R. Comparison of in vitro-cultivation of human mesenchymal stroma/stem cells derived from bone marrow and umbilical cord. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2017;11(9):2565–2581. doi: 10.1002/term.2153

39. Zhang K., Li F., Yan B., Xiao D.J., Wang Y.S., Liu H. Comparison of the cytokine profile in mesenchymal stem cells from human adipose, umbilical cord, and placental tissues. *Cell Reprogram.* 2021;23(6):336–348. doi: 10.1089/cell.2021.0043

40. Mollentze J., Durandt C., Pepper M.S. An *in vitro* and *in vivo* comparison of osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal/stem cells. *Stem Cells Int.* 2021;2021:9919361. doi: 10.1155/2021/9919361

41. Jo C.H., Yoon P.W., Kim H., Kang K.S., Yoon K.S. Comparative evaluation of in vivo osteogenic differentiation of fetal and adult mesenchymal stem cell in rat critical-sized femoral defect model. *Cell Tissue Res*. 2013;353(1):41–52. doi: 10.1007/s00441-013-1619-5

42. Li C., Wang F., Zhang R., Qiao P., Liu H. Comparison of proliferation and osteogenic differentiation potential of rat mandibular and femoral bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*. *Stem Cells Dev.* 2020;29(11):728–736. doi: 10.1089/scd.2019.0256

43. Ock S.A., Baregundi Subbarao R., Lee Y.M., Lee J.H., Jeon R.H., Lee S.L., Park J.K., Hwang S.C., Rho G.J. Comparison of immunomodulation properties of porcine mesenchymal stromal/stem cells derived from the bone marrow, adipose tissue, and dermal skin tissue. *Stem Cells Int*. 2016;2016:9581350. doi: 10.1155/2016/9581350

44. Yang H.J., Kim K.J., Kim M.K., Lee S.J., Ryu Y.H., Seo B.F., Oh D.Y., Ahn S.T., Lee H.Y., Rhie J.W. The stem cell potential and multipotency of human adipose tissue-derived stem cells vary by cell donor and are different from those of other types of stem cells. *Cells Tissues Organs*. 2014;199(5-6):373–383. doi: 10.1159/000369969

45. Babenko V.A., Silachev D.N., Danilina T.I., Goryunov K.V., Pevzner I.B., Zorova L.D., Popkov V.A., Chernikov V.P., Plotnikov E.Y., Sukhikh G.T., Zorov D.B. Age-related changes in bone-marrow mesenchymal stem cells. *Cells*. 2021;10(6):1273. doi: 10.3390/cells10061273

46. Wang Y., Zhang Z., Chi Y., Zhang Q., Xu F., Yang Z., Meng L., Yang S., Yan S., Mao A., … Han Z.C. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death Dis*. 2013;4(12):e950. doi: 10.1038/cddis.2013.480

47. Chen Y., Hu Y., Yang L., Zhou J., Tang Y.Y., Zheng L.L. Effects of different concentrations of glucose on the osteogenic differentiation of orofacial bone mesenchymal stem cells. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;47(5):679–684.

48. Yang Y.K., Ogando C.R., Wang See C., Chang T.Y., Barabino G.A. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging *in vitro*. *Stem Cell Res. Ther.* 2018;9(1):131. doi: 10.1186/s13287-018-0876-3

49. Deng X., Jing D., Liang H., Zheng D., Shao Z. H_2O_2 damages the stemness of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells: developing a "stemness loss" model. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:5613–5620. doi: 10.12659/MSM.914011

50. Jasenc L., Stražar K., Mihelič A., Mihalič R., Trebše R., Haring G., Jeras M., Zupan J. *In vitro* characterization of the human skeletal stem cell-like properties of primary bone-derived mesenchymal stem/stromal cells in patients with late and early hip osteoarthritis. *Life (Basel).* 2022;12(6):899. doi: 10.3390/life12060899

51. Kohno Y., Mizuno M., Ozeki N., Katano H., Otabe K., Koga H., Matsumoto M., Kaneko H., Takazawa Y., Sekiya I. Comparison of mesenchymal stem cells obtained by suspended culture of synovium from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2018;19(1):78. doi: 10.1186/s12891-018-1998-6

52. Tang H.N., Xia Y., Yu Y., Wu R.X., Gao L.N., Chen F.M. Stem cells derived from "inflamed" and healthy periodontal ligament tissues and their sheet functionalities: a patient-matched comparison. *J. Clin. Periodontol*. 2016;43(1):72–84. doi: 10.1111/jcpe.12501

53. Минуллина И.Р., Дмитриева Р.И., Анисимов С.В., Билибина А.А., Тарасова О.В., Пузанов М.В., Козлова С.Н., Сазонова Ю.В., Моторин Д.В., Стругов В.В., … Шляхто Е.В. Функциональные свойства мезенхимных стволовых клеток жировой ткани больных сердечной не-

достаточностью и коморбидностями. *Бюл. ФЦСКЭ*. 2012;5:68–76.

Minullina I.R., Dmitrieva R.I., Anisimova S.V., Bilibina A.A., Tarasova O.V., Puzanov M.V., Kozlova S.N., Sazonova Yu.V., Motorin D.V., Strugov V.V., … Shlyakhto E.V. Functional characteristics of fat tissue-derived mesenchymal stem cells in the patients with heart failure and co-morbidities. *Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii imeni Vladimira Andreyevicha Almazova = Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center.* 2012;5:68–76. [In Russian].

54. Redondo-Castro E., Cunningham C., Miller J., Martuscelli L., Aoulad-Ali S., Rothwell N.J., Kielty C.M., Allan S.M., Pinteaux E. Interleukin-1 primes human mesenchymal stem cells towards an anti-inflammatory and pro-trophic phenotype in vitro. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):79. doi: 10.1186/s13287-017-0531-4

55. Matsumura E., Tsuji K., Komori K., Koga H., Sekiya I., Muneta T. Pretreatment with IL-1β enhances proliferation and chondrogenic potential of synovium-derived mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*. 2017;19(2):181–193. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.11.004

56. Межевикина Л.М., Кашапова И.С. Влияние регуляторных белков LIF, FGF и IL-2 на пролиферацию мезенхимных стволовых клеток костного мозга крупного рогатого скота *in vitro*. *Вет., зоотехния и биотехнол*. 2017;(5):92–99.

Mezhevikina L.M., Kashapova I.S. The influence of regulatory proteins LIF, FGF and IL-2 on proliferation of mesenchymal stem cells from bone marrow of cattle *in vitro*. *Veterinariya, zootekhniya i biotekhnologiya = Veterinary, Zootechnics and Biotechnology*. 2017;(5):92–99. [In Russian].

57. Bastidas-Coral A.P., Hogervorst J.M.A., Forouzanfar T., Kleverlaan C.J., Koolwijk P., Klein-Nulend J., Bakker A.D. IL-6 counteracts the inhibitory effect of IL-4 on osteogenic differentiation of human adipose stem cells. *J. Cell Physiol*. 2019;234(11):20520–20532. doi: 10.1002/jcp.28652

58. Shen L., Zhang S., Zhang X., Zhang Y., Xie L., Jiang Y., Ma Y., Li G. Enhancing the ability of autophagy and proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells by interleukin-8 through Akt-STAT3 pathway in hypoxic environment. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2016;32(10):1422–1432. doi: 10.13345/j.cjb.160035

59. Wang S., Wang G., Zhang L., Li F., Liu K., Wang Y., Shi Y., Cao K. Interleukin-17 promotes nitric oxide-dependent expression of PD-L1 in mesenchymal stem cells. *Cell Biosci.* 2020;10:73. doi: 10.1186/s13578-020-00431-1

60. El-Zayadi A.A., Jones E.A., Churchman S.M., Baboolal T.G., Cuthbert R.J., El-Jawhari J.J., Badawy A.M., Alase A.A., El-Sherbiny Y.M., McGonagle D. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):488–493. doi: 10.1093/rheumatology/kew384

61. Liang Y., Idrees E., Szojka A.R.A., Andrews S.H.J, Kunze M., Mulet-Sierra A., Jomha N.M., Adesida A.B. Chondrogenic differentiation of synovial fluid mesenchymal stem cells on human meniscus-derived decellularized matrix requires exogenous growth factors. *Acta Biomater*. 2018;80:131–143. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.038

62. Wobma H.M., Tamargo M.A., Goeta S., Brown L.M., Duran-Struuck R., Vunjak-Novakovic G. The influence of hypoxia and IFN-γ on the proteome and metabolome of therapeutic mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 2018;167:226–234. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.027

63. Lykov A., Surovtseva M., Bondarenko N., Kim I., Taskaeva I., Bgatova N., Poveshchenko O. Erythropoietin and mesenchymal stem cells properties. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2020;10(5):6197–6207. doi: 10.33263/BRIAC105.61976207

64. de Araújo Farias V., Carrillo-Gálvez A.B., Martín F., Anderson P. TGF-β and mesenchymal stromal cells in regenerative medicine, autoimmunity and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;43:25–37. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.06.002

65. Lv C., Zhang T., Li K., Gao K. Bone marrow mesenchymal stem cells improve spinal function of spinal cord injury in rats via TGF-β/Smads signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2020;19(6):3657–3663. doi: 10.3892/etm.2020.8640

66. Yu F., Wu F., Li F., Liao X., Wang Y., Li X., Wang C., Shi Y., Ye L. Wnt7b-induced Sox11 functions enhance self-renewal and osteogenic commitment of bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2020;38(8):1020–1033. doi: 10.1002/stem.3192

67. Tian L., Xiao H., Li M., Wu X., Xie Y., Zhou J., Zhang X., Wang B. A novel Sprouty4-ERK1/2-Wnt/β-catenin regulatory loop in marrow stromal progenitor cells controls osteogenic and adipogenic differentiation. *Metabolism*. 2020;105:154189. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154189

68. He Y., Zou L. Notch-1 inhibition reduces proliferation and promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp. Ther. Med*. 2019;18(3):1884–1890. doi: 10.3892/etm.2019.7765

69. Wang T., Yan R.Q., Xu X.Y., Cao L.L., Liu J.Y., Zheng M.R., Li W.D. Effects of leukaemia inhibitory factor receptor on the early stage of osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal cells. *Folia Biol. (Praha)*. 2018;64(5-6):186–194.

70. Wang T., Yan R., Xu X., Yu H., Wu J., Yang Y., Li W. Effects of leukemia inhibitory factor receptor on the adipogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol. Med. Rep.* 2019;19(6):4719–4726. doi: 10.3892/mmr.2019.10140

71. Lorthongpanich C., Thumanu K., Tangkiettrakul K., Jiamvoraphong N., Laowtammathron C.,

Damkham N., U-Pratya Y., Issaragrisil S. YAP as a key regulator of adipo-osteogenic differentiation in human MSCs. *Stem Cell Res. Ther*. 2019;10(1):402. doi: 10.1186/s13287-019-1494-4

72. Zhang Q., Guo Y., Yu H., Tang Y., Yuan Y., Jiang Y., Chen H., Gong P., Xiang L. Receptor activity-modifying protein 1 regulates the phenotypic expression of BMSCs via the Hippo/Yap pathway. *J. Cell Physiol*. 2019;234(8):13969–13976. doi: 10.1002/jcp.28082

73. Al-Azab M., Wang B., Elkhider A., Walana W., Li W., Yuan B., Ye Y., Tang Y., Almoiliqy M., Adlat S., … Li X. Indian Hedgehog regulates senescence in bone marrow-derived mesenchymal stem cell through modulation of ROS/mTOR/4EBP1, p70S6K1/2 pathway. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):5693–5715. doi: 10.18632/aging.102958

74. Krasina M.E., Kosheleva N.V., Lipina T.V., Karganov M.Yu., Medvedeva Yu.S., Lebedeva M.A., Zurina I.M., Saburina I.N. Regenerative potential of suspension and spheroids of multipotent mesenchymal stromal cells from human umbilical cord on the model of myocardial infarction in rats. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2020;169(4):549–557. doi: 10.1007/s10517-020-04928-0

75. Лыков А.П., Кабаков А.В., Повещенко О.В., Бондаренко Н.А., Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Никонорова Ю.В., Коненков В.И. Эффективность терапии клеточным продуктом острого инфаркта миокарда у крыс линии Wistar по данным биоэлектрической активности миокарда. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед*. 2014;(8-4):78–84.

Lykov A.P., Kabakov A.V., Poveshchenko O.V., Bondarenko N.A., Poveshchenko A.F., Kazakov O.V., Nikonorova Y.V., Konenkov V.I. Efficiency of therapy by the cellular product of the sharp myocardial infarction at rats of the Wistar line according to bioelectrical activity of the myocardium. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2014;(8-4):78–84. [In Russian].

76. Bobi J., Solanes N., Fernández-Jiménez R., Galán-Arriola C., Dantas A.P., Fernández-Friera L., Gálvez-Montón C., Rigol-Monzó E., Agüero J., Ramírez J., … Rigol M. Intracoronary administration of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improves myocardial perfusion but not left ventricle function, in a translational model of acute myocardial infarction. *J. Am. Heart. Assoc*. 2017;6(5):e005771. doi: 10.1161/JAHA.117.005771

77. Pei Z., Zeng J., Song Y., Gao Y., Wu R., Chen Y., Li F., Li W., Zhou H., Yang Y. *In vivo* imaging to monitor differentiation and therapeutic effects of transplanted mesenchymal stem cells in myocardial infarction. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6296. doi: 10.1038/s41598-017-06571-8

78. Bartolucci J., Verdugo F.J., González P.L., Larrea R.E., Abarzua E., Goset C., Rojo P., Palma I., Lamich R., Pedreros P.A., … Khoury M. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [Randomized clinical trial of intravenous infusion umbilical cord mesenchymal stem cells on cardiopathy]). *Circ. Res*. 2017;121(10):1192–1204. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712

79. Lalu M.M., Mazzarello S., Zlepnig J., Dong Y.Y.R., Montroy J., McIntyre L., Devereaux P.J., Stewart D.J., David Mazer C., Barron C.C., McIsaac D.I., Fergusson D.A. Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (SafeCell Heart): a systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Transl. Med*. 2018;7(12):857–866. doi: 10.1002/sctm.18-0120

80. Повещенко О.В., Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Янкайте Е.В., Казаков О.В., Суровцева М.А., Бгатова Н.П., Карпенко А.А., Покушалов Е.А., Коненков В.И. Эффективность внутримышечного введения стволовых/прогениторных клеток в эксперименте на модели ишемии нижней конечности. *Ангиол. и сосуд. хирургия*. 2016;22(4):51–54.

Poveshchenko O.V., Lykov A.P., Bondarenko N.A., Kim I.I., Yankaite E.V., Kazakov O.V., Surovtseva M.A., Bgatova N.P., Karpenko A.A., Pokushalov E.A., Konenkov V.I**.** Efficacy of intramuscular administration of stem/progenitor cells in experiment on the model of lower limb ischaemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(4):51–54. [In Russian].

81. Kinnaird T., Stabile E., Burnett M.S., Shou M., Lee C.W., Barr S., Fuchs S., Epstein S.E. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation*. 2004;109(12):1543–1549. doi: 10.1161/01.CIR.0000124062.31102.57

82. Капутин М.Ю., Бурнос С.Н. Применение стволовых клеток для лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. Вестн. хирургии. 2015;174(1):103–108.

Kaputin M.Yu., Burnos S.N. The use of stem cells for the treatment of patients with critical lower limb ischemia. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015;174(1):103–108. [In Russian].

83. Lu D., Jiang Y., Deng W., Zhang Y., Liang Z., Wu Q., Jiang X., Zhang L., Gao F., Cao Y., Chen B., Xue Y. Long-term outcomes of BMMSC compared with BMMNC for treatment of critical limb ischemia and foot ulcer in patients with diabetes. *Cell Transplant*. 2019;28(5):645–652. doi: 10.1177/0963689719835177

84. Miyamoto T., Muneta T., Tabuchi T., Matsumoto K., Saito H., Tsuji K., Sekiya I. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in

nucleus pulposus cells in rabbits. *Arthritis Res. Ther*. 2010;12(6):R206. doi: 10.1186/ar3182

85. Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kim I.I., Surovtseva M.A., Sadykova Zh.B., Semin G.A., Zavyalov E.L., Krivoshapkin A.L., Konenkov V.I. Treatment of degenerative process in intervertebral disc in Wistar rats with mesenchymal stem cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;168(4):578–582. doi: 10.1007/s10517-020-04756-2

86. Blanco J.F., Villarón E.M., Pescador D., da Casa C., Gómez V., Redondo A.M., López-Villar O., López-Parra M., Muntión S., Sánchez-Guijo F. Autologous mesenchymal stromal cells embedded in tricalcium phosphate for posterolateral spinal fusion: results of a prospective phase I/II clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cell Res. Ther*. 2019;10(1):63. doi: 10.1186/s13287-019-1166-4

87. García de Frutos A., González-Tartière P., Coll Bonet R., Ubierna Garcés M.T., Del Arco Churruca A., Rivas García A., Matamalas Adrover A., Saló Bru G., Velazquez J.J., Vila-Canet G., … Càceres Palou E. Randomized clinical trial: expanded autologous bone marrow mesenchymal cells combined with allogeneic bone tissue, compared with autologous iliac crest graft in lumbar fusion surgery. *Spine J.* 2020;20(12):1899–1910. doi: 10.1016/j.spinee.2020.07.014

88. Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Miller T.V., Poveshchenko A.F., Surovtseva M.A., Bgatova N.P., Konenkov V.I. Prospect of using cell product for the therapy of skin defects in diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2017;164(2):266–268. doi: 10.1007/s10517-017-3970-0

89. Imam R.A., Rizk A.A. Efficacy of erythropoietin-pretreated mesenchymal stem cells in murine burn wound healing: possible in vivo transdifferentiation into keratinocytes. *Folia Morphol. (Warsz).* 2019;78(4):798–808. doi: 10.5603/FM.a2019.0038

90. Caliari-Oliveira C., Yaochite J.N., Ramalho L.N., Palma P.V., Carlos D., Cunha Fde Q., de Souza D.A., Frade M.A., Covas D.T., Malmegrim K.C., Oliveira M.C., Voltarelli J.C. Xenogeneic mesenchymal stromal cells improve wound healing and modulate the immune response in an extensive burn model. *Cell Transplant*. 2016;25(2):201–215. doi: 10.3727/096368915X688128

91. Lopes L., Setia O., Aurshina A., Liu S., Hu H., Isaji T., Liu H., Wang T., Ono S., Guo X., Yatsula B., Guo J., Gu Y., Navarro T., Dardik A. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res. Ther*. 2018;9(1):188. doi: 10.1186/s13287-018-0938-6

92. Fouad H., Sabry D., Elsetohy K., Fathy N. Therapeutic efficacy of amniotic membrane stem cells and adipose tissue stem cells in rats with chemically induced ovarian failure. *J. Adv. Res*. 2016;7(2):233–241. doi: 10.1016/j.jare.2015.05.002

93. Wang L.L., Yu Y., Guan H.B., Qiao C. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of preeclampsia. *Reprod. Sci*. 2016;23(8):1058–1070. doi: 10.1177/1933719116630417

94. Lykov A.P., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bgatova N.P. Therapeutic potential of biomedical cell product in DSS-induced inflammation in the small intestine of C57Bl/6 mice. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2018;165(4):576–580. doi: 10.1007/s10517-018-4216-5

95. Miyamoto S., Ohnishi S., Onishi R., Tsuchiya I., Hosono H., Katsurada T., Yamahara K., Takeda H., Sakamoto N. Therapeutic effects of human amnion-derived mesenchymal stem cell transplantation and conditioned medium enema in rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Am. J. Transl. Res*. 2017;9(3):940–952.

96. Wang R., Yuan W., Zhao Q., Song P., Yue J., Lin S.D., Zhao T.B. An experimental study of preventing and treating acute radioactive enteritis with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Asian Pac. J. Trop. Med*. 2013;6(12):968–971. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60173-X

97. Sherman A.B., Gilger B.C., Berglund A.K., Schnabel L.V. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and stem cell supernatant on equine corneal wound healing *in vitro*. *Stem Cell Res. Ther*. 2017;8(1):120. doi: 10.1186/s13287-017-0577-3

98. Carter K., Lee H.J., Na K.S., Fernandes-Cunha G.M., Blanco I.J., Djalilian A., Myung D. Characterizing the impact of 2D and 3D culture conditions on the therapeutic effects of human mesenchymal stem cell secretome on corneal wound healing in vitro and ex vivo. *Acta Biomater.* 2019;99:247–257. doi: 10.1016/j.actbio.2019.09.022

99. Limoli P.G., Vingolo E.M., Limoli C., Nebbioso M. Antioxidant and biological properties of mesenchymal cells used for therapy in retinitis pigmentosa. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):983. doi: 10.3390/antiox9100983

100. Oliva J. Therapeutic properties of mesenchymal stem cell on organ ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(21):5511. doi: 10.3390/ijms20215511

101. Archambault J., Moreira A., McDaniel D., Winter L., Sun L., Hornsby P. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for hypoxic ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189895. doi: 10.1371/journal.pone.0189895

102. Jafarzadeh Bejargafshe M., Hedayati M., Zahabiasli S., Tahmasbpour E., Rahmanzadeh S., Nejad-Moghaddam A. Safety and efficacy of stem cell therapy for treatment of neural damage in patients with multiple sclerosis. *Stem. Cell Investig*. 2019;6:44. doi: 10.21037/sci.2019.10.06

103. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Ramos-Cejudo J., Teresa Vallejo-Cremades M., Fuentes B., Cerdán S., Díez-Tejedor E. Effects of intravenous

administration of allogenic bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on functional recovery and brain repair markers in experimental ischemic stroke. *Stem Cell Res. Ther*. 2013;4(1):11. doi: 10.1186/scrt159

104. Рудаков В.С., Деев Р.В., Губарев К.К., Астрелина Т.А., Еремин И.И., Жгутов Ю.А., Онницев Е.И., Мавликеев М.О., Титова А.А., Восканян С.Э. Влияние трансплантации аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на регенерацию печени после обширной резекции в эксперименте. *Гены и клетки*. 2018;13(2):83–88. doi: 10.23868/201808025

Rudakov V.S., Deev R.V., Gubarev K.K., Astrelina T.A., Eremin I.I., Zhgutov Yu.A., Onnitsev E.I., Mavlikeev M.O., Titova A.A., Voskanyan S.E. Effect of transplantation of allogeneic multipotent mesenchymal bone marrow stromal cells on regeneration of liver after extended hepatetomy (experimental study). *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2018;13(2):83–88. [In Russian]. doi: 10.23868/201808025

105. Yang X., Meng Y., Han Z., Ye F., Wei L., Zong C. Mesenchymal stem cell therapy for liver disease: full of chances and challenges. *Cell Biosci*. 2020;10:123. doi: 10.1186/s13578-020-00480-6

106. Cao Z., Zhang G., Wang F., Liu H., Liu L., Han Y., Zhang J., Yuan J. Protective effects of mesenchymal stem cells with CXCR4 up-regulation in a rat renal transplantation model. *PLoS One.* 2013;8(12):e82949. doi: 10.1371/journal.pone.0082949

107. Hostettler K.E., Gazdhar A., Khan P., Savic S., Tamo L., Lardinois D., Roth M., Tamm M., Geiser T. Multipotent mesenchymal stem cells in lung fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181946. doi: 10.1371/journal.pone.0181946

108. Tsai P.J., Wang H.S., Shyr Y.M., Weng Z.C., Tai L.C., Shyu J.F., Chen T.H. Transplantation of insulin-producing cells from umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Biomed. Sci*. 2012;19(1):47. doi: 10.1186/1423-0127-19-47

109. Pochon C., Notarantonio A.B., Laroye C., Reppel L., Bensoussan D., Bertrand A., Rubio M.T., d'Aveni M. Wharton's jelly-derived stromal cells and their cell therapy applications in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J. Cell. Mol. Med*. 2022;26(5):1339–1350. doi: 10.1111/jcmm.17105

110. Nachmias B., Zimran E., Avni B. Mesenchymal stroma/stem cells: Haematologists' friend or foe? *Br. J. Haematol*. 2022;199(2):175–189. doi: 10.1111/bjh.18292

111. Zhao L., Chen S., Yang P., Cao H., Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res. Ther*. 2019;10(1):182. doi: 10.1186/s13287-019-1287-9

112. Ringdén O., Moll G., Gustafsson B., Sadeghi B. Mesenchymal stromal cells for enhancing hematopoietic engraftment and treatment of graft-versus-host disease, hemorrhages and acute respiratory distress syndrome. *Front. Immunol.* 2022;13:839844. doi: 10.3389/fimmu.2022.839844

113. Nagoba B., Gavkare A., Rayate A., Mumbre S. Positive aspects, negative aspects and challenges associated with stem cell therapy for COVID-19: a mini-review. *Curr. Stem Cell Res. Ther*. 2022;17(8):720–726. doi: 10.2174/1574888X16666211102092039

114. Kavianpour M., Saleh M., Verdi J. The role of mesenchymal stromal cells in immune modulation of COVID-19: focus on cytokine storm. *Stem Cell Res. Ther*. 2020;11(1):404. doi: 10.1186/s13287-020-01849-7

115. Wang Q. Li T., Wu W., Ding G. Interplay between mesenchymal stem cell and tumor and potential application. *Hum. Cell*. 2020;33(3):444–458. doi: 10.1007/s13577-020-00369-z

116. Zhao M., Sachs P.C., Wang X., Dumur C.I., Idowu M.O., Robila V., Francis M.P., Ware J., Beckman M., Rizki A., Holt S.E., Elmore L.W. Mesenchymal stem cells in mammary adipose tissue stimulate progression of breast cancer resembling the basal-type. *Cancer Biol. The*r. 2012;13(9):782–792. doi: 10.4161/cbt.20561

117. Shahab-Osterloh S., Witte F., Hoffmann A., Winkel A., Laggies S., Neumann B., Seiffart V., Lindenmaier W., Gruber A.D., Ringe J., … Gross G. Mesenchymal stem cell-dependent formation of heterotopic tendon-bone insertions (osteotendinous junctions). *Stem Cells*. 2010;28(9):1590–1601. doi: 10.1002/stem.487

118. Petrou P., Kassis I., Levin N., Paul F., Backner Y., Benoliel T., Oertel F.C., Scheel M., Hallimi M., Yaghmour N., … Karussis D. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(12):3574–3588. doi: 10.1093/brain/awaa333

119. Shoukrie S.I., Venugopal S., Dhanoa R.K., Selvaraj R., Selvamani T.Y., Zahra A., Malla J., Hamouda R.K., Hamid P.F. Safety and efficacy of injecting mesenchymal stem cells into a human knee joint to treat osteoarthritis: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(5):e24823. doi: 10.7759/cureus.24823

120. Shu P., Sun D.L., Shu Z.X., Tian S., Pan Q., Wen C.., Xi J.Y., Ye S.N. Therapeutic applications of genes and gene-engineered mesenchymal stem cells for femoral head necrosis. *Hum. Gene The*r. 2020;31(5-6):286–296. doi: 10.1089/hum.2019.306

121. Hu C., Li L. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo. *J. Cell Mol. Med*. 2018;22(3):1428–1442. doi: 10.1111/jcmm.13492

122. Rafat A., Mohammadi Roushandeh A., Alizadeh A., Hashemi-Firouzi N., Golipoor Z. Comparison of the melatonin preconditioning efficacy between bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cell J*. 201;20(4):450–458. doi: 10.22074/cellj.2019.5507

123. Entrena A., Varas A., Vázquez M., Melen G.J., Fernández-Sevilla L.M., García-Castro J., Ramírez M., Zapata A.G., Vicente Á. Mesenchymal stem cells derived from low risk acute lymphoblastic leukemia patients promote NK cell antitumor activity. *Cancer Lett*. 201;363(2):156–165. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.012

124. Vatsa P., Negi R., Ansari U.A., Khanna V.K., Pant A.B. Insights of extracellular vesicles of mesenchymal stem cells: a prospective cell-free regenerative medicine for neurodegenerative disorders. *Mol. Neurobiol*. 2022;59(1):459–474. doi: 10.1007/s12035-021-02603-7

125. Tang H., Luo H., Zhang Z., Yang D. Mesenchymal Stem Cell-Derived Apoptotic Bodies: Biological Functions and Therapeutic Potential. *Cells.* 2022;11(23):3879. doi: 10.3390/cells11233879

126. Batsali A.K. Georgopoulou A., Mavroudi I., Matheakakis A., Pontikoglou C.G., Papadaki H.A. The role of bone marrow mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles (MSC-EVs) in normal and abnormal hematopoiesis and their therapeutic potential. *J. Clin. Med*. 2020;9(3):856. doi: 10.3390/jcm9030856

127. Mendt M., Rezvani K., Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. *Bone Marrow Transplant*. 201954(Suppl 2):789–792. doi: 10.1038/s41409-019-0616-z

128. Hu C., Zhao L., Zhang L. Bao Q., Li L. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. *Stem Cell Res. Ther*. 2020;11(1):377. doi: 10.1186/s13287-020-01895-1

Сведения об авторе:

Лыков Александр Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Information about the author:

Alexander P. Lykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Поступила в редакцию 15.10.2022
После доработки 16.01.2023
Принята к публикации 08.02.2023

Received 15.10.2022
Revision received 16.01.2023
Accepted 08.02.2023

УДК 618.2:618.14-065.85 DOI: 10.18699/SSMJ20230205
Обзор литературы / Review article

Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке

Е.И. Николаева, А.Н. Сулима

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Резюме

Вагинальные роды после кесарева сечения остаются спорной темой: не хватает достоверных данных, которые могли бы помочь врачам и роженицам определить наилучший вариант родоразрешения при последующей беременности. В обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований, посвященных родоразрешению беременных с рубцом на матке, рассмотрены преимущества и недостатки вагинальных родов и повторного кесарева сечения, оценена частота возникновения осложнений при попытке вагинальных родов у женщин с рубцом на матке. Изучена современная медицинская литература, доступная в открытых источниках: русскоязычные научные электронные библиотеки eLibrary и КиберЛенинка, англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций PubMed. Необходимо учитывать данные анамнеза и клинико-инструментальные данные при выборе наилучшей тактики ведения беременности и родов у женщин, имеющих рубец на матке. Попытка вагинальных родов способствует снижению материнской и неонатальной заболеваемости, а большое количество проведенных по данному вопросу исследований должно способствовать снижению количества необоснованных повторных кесаревых сечений. Вагинальные роды после кесарева сечения – это возможность избежать серьезной абдоминальной операции и негативных последствий повторного кесарева сечения.

Ключевые слова: вагинальные роды, кесарево сечение, рубец на матке, несостоятельность рубца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Сулима А.Н., e-mail: gsulima@yandex.ru
Для цитирования: Николаева Е.И., Сулима А.Н. Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):54–60. doi: 10.18699/SSMJ20230205

Delivery features of pregnant women with a uterine scar

E.I. Nikolaeva, A.N. Sulima

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7

Abstract

Vaginal delivery after a Caesarean section remains a controversial topic: there is a lack of reliable data to help doctors and women in labour to determine the best option for delivery during subsequent pregnancy. The review analyzed and summarized the results of the studies devoted to childbirth of pregnant women with scars on the uterus, considered the advantages and disadvantages of vaginal childbirth and repeat Caesarean section, the frequency of complications in the attempt of vaginal childbirth in women with scars on the uterus has been assessed. The modern medical literature available in open sources has been studied: Russian-language scientific electronic libraries eLibrary and CyberLeninka, English-language database of medical and biological publications PubMed. It is necessary to consider the data of anamnesis and clinical-instrumental data when choosing the best management tactics of pregnancy and delivery for women with scars on the uterus. Attempting to deliver vaginally helps to reduce maternal and neonatal morbidity, and a large number of studies on this issue should help to reduce the number of unwarranted repeat Caesarean sections. Vaginal delivery after

a Caesarean section is an opportunity to avoid severe abdominal surgery and negative consequences associated with repeated Caesarean sections.

Key words: vaginal delivery, caesarean section, uterine scar, scar failure.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Corresponding author: Sulima A.N., e-mail: gsulima@yandex.ru
Citation: Nikolaeva E.I., Sulima A.N. Delivery features of pregnant women with a uterine scar. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):54–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230205

Единого мнения о том, каков же оптимальный способ родоразрешения беременных с рубцом на матке, нет. Часть медицинской общественности придерживается мнения о важности родоразрешения таких беременных через естественные родовые пути, другие же утверждают о необходимости кесарева сечения (КС) ввиду отсутствия общепризнанных критериев интранатальной состоятельности рубца, что осложняется вероятностью разрыва матки по рубцу в родах. Данный вид операции в настоящее время занимает ведущее место [1]. Вопрос родоразрешения беременных с рубцом на матке на сегодняшний день становится все более актуальным в связи с большим количеством повторных КС и возникающих впоследствии осложнений. Целью данной работы является изучение особенностей родоразрешения женщин с рубцом на матке в современных условиях.

Ведущей причиной рубцов на матке является предыдущее КС. Такие женщины имеют относительно одинаковые риски развития осложнений как при проведении планового КС, так и при ведении консервативных родов [2]. Однако следует отметить, что риск разрыва матки, безусловно, несколько выше при вагинальных родах у женщин с рубцом на матке, чем при запланированном родоразрешении абдоминальным путем [3]. Вагинальные роды после КС остаются спорной темой: не хватает достоверных данных, которые могли бы помочь врачам и роженицам определить наилучший вариант родоразрешения при последующей беременности, и во многих развитых странах в последние годы наблюдается тенденция к постепенному снижению частоты вагинальных родов, а следовательно, к увеличению использования планового повторного КС [4].

На сегодня женщины, перенесшие одно КС, могут сами выбирать тактику родоразрешения [5]. Это способствует непропорционально большому количеству КС во многих странах, от 30 до 50 % в развитых странах, при этом предыдущее КС является основным показателем примерно в 30 % случаев. Частота осложнений при оперативном родоразрешении женщин с рубцом на матке составляет 20,5 %. Также неадекватное заживление матки после КС имеет потенциальные отдаленные последствия, в том числе истончение мышечного слоя, что происходит в 60 % случаев. Этот дефект связан с акушерскими и гинекологическими осложнениями, такими как внематочная рубцовая беременность, врастание плаценты, разрыв матки, внутрицикловые кровянистые выделения, дисменорея, тазовые боли, бесплодие [6].

Частота случаев КС в Российской Федерации за последнее годы выросла в 3 раза и составляет от 18 до 30 % в разных регионах (в среднем 28 на 100 родов). Ввиду увеличения частоты родоразрешения абдоминальным путем возрастает и количество женщин с рубцом на матке [7]. Проведение КС сопряжено с нарушением физиологических механизмов, которые гарантируют благополучный исход родов и течение послеродового периода, а также, что немаловажно, с большей частотой гнойно-септических осложнений в сравнении с консервативным родоразрешением [8].

Большинству женщин с рубцом на матке следует в первую очередь рекомендовать родоразрешение через естественные родовые пути. Однако необходимо тщательно выявлять наличие абсолютных противопоказаний к консервативным родам [9]. К таким противопоказаниям относятся особенности разреза на матке при предыдущем КС. Так, женщинам с корпоральным разрезом матки показано повторное КС в плановом порядке. При поперечном разрезе матки в нижнем сегменте рекомендовано осуществить попытку вагинальных родов с учетом определения состоятельности рубца. Наиболее грозным осложнением вагинальных родов у женщин с рубцом на матке является разрыв матки по рубцу. Поэтому при малейшем подозрении на разрыв матки необходимо немедленно прекратить роды через естественные родовые пути и перейти к завершению родоразрешения абдоминальным путем. Это поможет минимизировать материнские и неонатальные осложнения. Безусловным преимуществом было бы выявление женщин с рубцом на матке, у которых успешная попытка вагинальных

родов будет наиболее вероятна. Но на сегодняшний день точных прогностических методов не существует [10].

Для определения тактики родоразрешения следует тщательно изучить анамнестические данные. Из исследования T.D. Shipp et al. известно, что при интервале между ранее проведенным КС и настоящей беременностью менее 18 месяцев частота разрыва матки составляет 2,4 %, его увеличение снижает частоту разрыва до 1 % [11]. Частота повторных оперативных родоразрешений при наличии у женщины рубца на матке составляет не более 15 %, ведущим показанием является интранатальный дистресс плода. В этих случаях риск повторного КС возрастает в 2 раза [12]. Помимо этого, имеются данные о взаимосвязи формирования несостоятельного рубца на матке с пролапсом клапанов сердца, миопией высокой степени и другими состояниями, которые несут вред здоровью женщины. В литературе указывается ряд наиболее неблагоприятных факторов, способствующих формированию несостоятельного рубца на матке: слабость родовой деятельности, клинически узкий таз и гестоз. Отдельно стоит выделить благоприятный фактор для образования состоятельного рубца на матке – КС, выполненное на малом сроке беременности [13].

Вагинальные роды являются безопасным вариантом для здоровых женщин с предыдущим КС. Успешный результат естественных родов варьируется от 60 до 80 % (Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG), 2010; Национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE), 2013; Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG), 2015). Основным риском, связанным с попыткой родов после низкого поперечного КС, в развитых странах является разрыв матки [14].

Безусловно, нельзя не принимать во внимание такое грозное осложнение при консервативных родах у женщин с КС в анамнезе, как разрыв матки по рубцу [15], который хотя и встречается редко, но все же имеет серьезные последствия. Полный разрыв матки представляет собой полное разрушение стенки матки, что приводит к излитию ее содержимого в брюшную полость, тогда как при неполном разрыве брюшина или серозная оболочка остаются неповрежденными. Наиболее часто регистрируемым в развитых странах фактором риска является предыдущее кесарево сечение, тогда как в развивающихся странах в качестве предрасполагающих факторов чаще выступают запущенные и затрудненные роды. В проведенном A. Islam et al. исследовании частота разрыва матки составила 0,63 %, наиболее распространенным фактором риска служило расхождение предыдущего рубца. Материнская смертность составила 4 % из 52 случаев разрыва матки, в то время как перинатальные показатели летальности – 94,2 %. Авторы установили, что основным фактором риска разрыва матки (53,8 % случаев) является предыдущий разрыв рубца, а наиболее распространенным местом разрыва – нижний сегмент [16].

Международная литература дает разнородные результаты о предпочтениях женщин в отношении способов родоразрешения после предыдущего КС. Выбравшие вагинальные роды мотивированы более быстрым выздоровлением, желанием испытать естественные роды, скорейшим установлением связи с ребенком и началом грудного вскармливания [17]. L. Sudhof et al. показали, что спонтанное начало родов являлось показателем выбора вагинальных родов у беременных с рубцом на матке, но число повторных кесаревых сечений оставалось большим в силу страха многих женщин перед вагинальной болью при естественном родоразрешении [18].

По мнению ряда ученых, при ведении беременности у женщин с наличием рубца на матке следует прибегнуть к программированным родам. Роды у женщины, у которой предыдущая беременность была завершена с помощью КС, следует использовать только при наличии медицинских показаний. Стимуляция родов приводит к более частым разрывам матки [19]. Следует отметить, что этот риск составляет 1 % при использовании окситоцина, тогда как применение вагинальных простагландинов увеличивает его до 2 %. Учитывая большие риски разрыва матки, в современном акушерстве использование мизопростола не рекомендуется при наличии у беременной рубца на матке [20]. Ряд данных указывает на то, что риск разрыва матки при использовании окситоцина зависит от дозы. По результатам К. Боженкова, адекватное обезболивание родов обеспечивается использованием эпидуральной анальгезии. Ее применение у беременных с рубцом на матке не способствует ухудшению течения послеродового периода и не вызывает интранатальные осложнения [21].

Исследование Z. Hua, F. El Oualja подтвердило, что большинство беременных женщин с рубцами на матке выбрали родоразрешение методом КС (51,69 %), что соответствует общемировой тенденции. Из 679 родов с КС 41,03 % были обусловлены состоянием плода, включая тазовое предлежание, поперечное предлежание, уменьшение количества околоплодных вод и мекониальные околоплодные воды. В 58,97 % случаев причиной являлись материнские факторы: у 28,02 % были аномалии тазовых органов, у

24,15 % развилась аномалия родовой деятельности, а у 13,53 % было неправильное предлежание во время вагинальных родов. Это соответствовало общепринятым причинам родов с КС, включая затяжные роды, отслойку плаценты, предшествующее КС, эклампсию, предлежание плаценты и неправильное предлежание [22].

Выбор оптимальной тактики ведения родов у пациенток с рубцом на матке зависит от степени состоятельности рубца, что можно определить с помощью инструментальных методов диагностики [23]. На данный момент УЗИ и доплерометрическое исследование являются наиболее информативными методами, которые позволяют определить состоятельность рубца. С их помощью можно оценить наличие участков акустической плотности, структуру миометрия, равномерность толщины и однородность рубца, а также степень васкуляризации нижнего маточного сегмента. При этом данные УЗИ дают 12,3 % ложноположительных результатов, тогда как допплерометрия – 7,7 % [24].

Вагинальные роды позволяют избегать таких осложнений, обусловленных повторным КС, как кровотечение, инфекция, повреждение мочевого пузыря, аномальная плацентация при будущих беременностях [25]. У этих женщин также отмечается более быстрое выздоровление и быстрее формируется связь между матерью и ребенком [26]. Консервативное родоразрешение у беременных, имеющих рубец на матке, – это резерв снижения риска и частоты повторного КС. В то же время для его выбора необходимы четкие диагностические критерии интранатальной состоятельности рубца на матке, которых на сегодняшний день не существует, что не позволяет с полной уверенностью прогнозировать исход консервативных родов у беременных с рубцом на матке [27]. Анализ литературных источников позволяет утверждать, что риск разрыва матки в родах по рубцу невысок [4, 7, 8, 10, 13, 16, 24, 27]. При этом консервативные роды можно считать безопасной альтернативой повторному оперативному родоразрешению абдоминальным путем. Выбор консервативных родов весомо уменьшает как материнскую, так и неонатальную заболеваемость [27, 28].

Необходимо учитывать данные анамнеза и клинико-инструментальные данные при выборе наилучшей тактики ведения беременности у родов у женщин, имеющих рубец на матке [29]. Попытка вагинальных родов после КС способствует уменьшению материнской и неонатальной заболеваемости, а большое количество проведенных исследований относительно данного вопроса должно способствовать снижению количества необоснованных повторных КС. Вагинальные роды после КС – это возможность избежать серьезной абдоминальной операции и многих последствий, связанных с повторным кесаревым сечением [30].

Список литературы

1. Тончева К.С., Геращенко Э.Ф., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Рубец на матке как показание к оперативному родоразрешению. *Вопросы устойчивого развития общества*. 2021;(10):626–630.

2. Вученович Ю.Д., Зиядинов А.А., Новикова А.В., Радзинский В.Е. Прогнозирование попытки вагинальных родов после кесарева сечения. *Акушерство и гинекол.: новости, мнения, обуч.* 2020;(8-3):39–46. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13005

3. Мартынов С.А., Адамян Л.В. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты. *Гинекология*. 2020;22(5):70–75. doi: 10.26442/20795696.2020.5.200415

4. Тихонова Т.К., Иванова О.А., Капитанова М.В., Григорян А.Э. Оценка безопасности родов через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2021;40(S1-2):167–178.

5. Жуковская С.В., Личик О.В. Родоразрешение через естественные родовые пути после кесарева сечения: клинический опыт. *Охрана материнства и детства*. 2020;(1):51–55.

6. Wu C., Christie J., Nayyar R. Two uterine scars and a vaginal birth. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1):e236993. doi: 10.1136/bcr-2020-236993

7. Пачковская О.Ю., Игитова М.Б., Дмитриенко К.В. Возможности естественного родоразрешения женщин с рубцом на матке с учетом перинатального риска. *Дальневост. мед. ж.* 2021;(3):58–62. doi: 10.35177/1994-5191-2021-3-58-62

8. Матухин В.И., Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Малышева А.А. Риски разрыва матки по рубцу после кесарева сечения. *Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству*: сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 г. М.: StatusPraesens, 2022. С. 41–42.

9. Абрамов М.А., Баграмян Э.А., Атаянц К.М., Хамзалатова А.В. Беременность и роды с рубцом на матке. Реалии и противоречия. *Всеармейская научно-практическая конференция, посвященная 180-летию клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова*: сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 6–7 октября 2022 г. СПб.: СпецЛит, 2022. С. 5–9.

10. Ахиджак А.Н., Юсупова З.С., Казанчи Ф.Б. Опыт ведения родов у женщин с рубцом на матке. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2020;(4):9–12.

11. Мудров В.А., Мочалова М.Н., Мудров А.А. Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке через естественные родовые пути на современном этапе. *Ж. акушерства и жен. болезней*. 2018;6(1):26–37. doi: 10.17816/JOWD67126-37

12. Familiari A., Neri S., Caruso A., Airoldi S., Barone-Adesi F., Zanconato G., Bolomini G., Presti F. Vaginal delivery after cesarean section: a multicenter study of prognostic factors and feasibility. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;301(2):509–515. doi: 10.1007/s00404-020-05454-0

13. Davydov A.I., Tairova M.B., Shakhlamova M.N. Surgical correction (metroplasty) of the complete failure of the uterine scar after cesarean section in a distant period. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(3):107–109. doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-107-109

14. Simsek D., Urun C., Altekin Y. Determinants of cesarean-related complications: high number of repeat cesarean, operation type or placental pathologies? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2021;34(22):3768–3774. doi: 10.1080/14767058.2020.1765332

15. Жаркин Н.А., Баринов С.В., Логутова Л.С., Биндюк А.В., Мирошников А.Е., Шевцова Е.П., Семихова Т.Г. Беременность и роды у женщин с оперированной маткой. Волгоград: ВолгГМУ, 2020. 152 с.

16. Islam A., Shah A.A., Jadoon H., Fawad A., Javed M., Abbasi A.N. A two-year analysis of uterine rupture in pregnancy. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2018;30(4):S639–S641.

17. Zhou L.Y., Zhu X.D., Jiang J., Jiang T.A. Uterine mass after caesarean section: a report of two cases. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):508. doi: 10.1186/s12884-020-03213-2.

18. Sudhof L., Has P., Rose D., Hughes B. The choice of trial delivery after cesarean section and the relationship with the probability of success. *Am. J. Perinatol.* 2018;35(9):892–897. doi: 10.1055/s-0038-1626714

19. Pristavu A., Vinturache A., Mihalceanu E., Pintilie R., Onofriescu M., Socolov D. Combination of medical and surgical management in successful treatment of caesarean scar pregnancy: a case report series. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):617. doi: 10.1186/s12884-020-03237-8

20. Полховская М.В., Волковыцкая Т.А. Роды через естественные родовые пути у пациенток с рубцом на матке. *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии*: сб. тр. конф., Гродно, 3 декабря 2021 г. Гродно: Гродненский ГМУ, 2021. С. 98–102.

21. Боженков К.А., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Виноградов В.Л., Шифман Е.М. Эпидуральная анальгезия при влагалищных родах у женщин с рубцом на матке. Опасно? Возможно? Необходимо? *Регионар. анестезия и лечение острой боли*. 2017;11(3):182–188. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-3-182-188

22. Hua Z., El Oualja F. Indicators for mode of delivery in pregnant women with uteruses scarred by prior caesarean section: a retrospective study of 679 pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):445. doi: 10.1186/s12884-019-2604-0.

23. Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С. Возможности прогнозирования несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения. *Мед. вестн. Юга России.* 2021;12(1):54–61. doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-54-61

24. Lazarou A., Oestergaard M., Netzl J., Siedentopf J.P., Henrich W. Vaginal birth after cesarean (VBAC): fear it or dare it? An evaluation of potential risk factors. *J. Perinat. Med.* 2021;49(7):773–782. doi: 10.1515/jpm-2020-0222

25. Матевосян И.Э. Критерии отбора беременных с рубцом на матке для естественных родов. *Global Reproduction*. 2021;(S1):12–14.

26. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Синицына С.С., Рублева Г.Ф., Владимирова М.П. Роды через естественные родовые пути у женщин с рубцом на матке. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;2(85):83–87. doi: 10.24411/2686-7338-2021-10026

27. Логутова Л.С., Буянова С.Н., Гридчик А.Л., Шугинин И.О., Ахвледиани К.Н., Мельников А.П. Вагинальные роды или кесарево сечение – осознанный выбор акушера. *Акушерство и гинекология*. 2020;(7):135–142. doi: 10.18565/aig.2020.7.135-142

28. Zhelezov D.M., Manasova G.S., Kuzmin N.V. Revisiting the peculiarities of pregnancy and childbirth in women with uterine scarring syndrome. *Лікар. справа*. 2020;(1-2):50–56. doi: 10.31640/JVD.1-2.2020(7)

29. Яметова Н.М., Цхай В.Б., Домрачева М.Я. Повторная операция кесарева сечения у женщин с двумя и более рубцами на матке. *Мед. вестн. Юга России.* 2021:12(3):86–91. doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-3-86-91

30. Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде: клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021. 40 с.

References

1. Toncheva K.S., Gerashchenko E.F., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N. Scar on the uterus as an indication for operative delivery. *Voprosy ustoychivogo razvitiya obshchestva = Issues of Sustainable Development of Society.* 2021;10:626–630 [In Russian].

2. Vuchenovich Yu.D., Ziyadinov A.A., Novikova A.V., Radzinsky V.E. Prediction of attempted vaginal delivery after cesarean section. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Obstetrics*

and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020;(8-3):39–46. [In Russian]. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13005

3. Martynov S.A., Adamyan L.V. Cesarean scar defect: terminological aspects. *Ginekologiya = Gynecology.* 2020;22(5):70–75. doi:10.26442/20795696.2020.5.200415 [In Russian].

4. Tikhonova T.K., Ivanova O.A., Kapitonova M.V., Grigoryan A.E. Assessment of the safety of childbirth through natural labor routes in women with a scar on the uterus. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports.* 2021;40(S1-2):167–178. [In Russian].

5. Zhukovskaya S.V., Lichik O.V. Vaginal birth after cesarean section: clinical experience. *Okhrana materinstva i detstva = Maternal and Child Health.* 2020;(1):51–55. [In Russian].

6. Wu K., Christie J., Nayyar R. Two scars on the uterus and vaginal delivery. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1): e236993. doi: 10.1136/bcr-2020-236993

7. Pachkovskaya O.Yu., Igitova M.B., Dmitrienko K.V. Possibilities of natural delivery in women with uterus scar considering perinatal risks. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal.* 2021;(3):58–62. [In Russian]. doi: 10.35177/1994-5191-2021-3-58-62

8. Matyukhin V.I., Rukhlyada N.N., Taits A.N., Malysheva A.A. Risks of uterine rupture by scar after cesarean section. *Perinatal medicine: from pre-pregnancy preparation to healthy motherhood*: proc. conf.,. St. Petersburg, February 10–12, 2022. Moscow: Status-Praesens, 2022. P. 41–42. [In Russian].

9. Abramov M.A., Bagramyan E.A., Atayants K.M., Khamzalatova A.V. Pregnancy and childbirth with a scar on the uterus. Realities and contradictions. *All-Army Scientific and Practical conference dedicated to the 180th anniversary of the Clinic of Obstetrics and Gynecology of the Kirov Military Medical Academy*: proc. conf., St. Petersburg, October 6–7, 2022. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2022. P. 5–9. [In Russian].

10. Akhidzhak A.N., Yusupova Z.S., Kazanchi F.B. Experience of childbirth in women with a scar on the uterus. *Nauchnyy vestnik zdravookhraneniya Kubani = Scientific Bulletin of Public Health of the Kuban.* 2020;(4):9–12. [In Russian].

11. Mudrov V.A., Mochalova M.N., Mudrov A.A. Features of delivery of pregnant women with a scar on the uterus through the natural birth canal at the present stage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;6(1):26-37. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD67126-37

12. Familiari A., Neri S., Caruso A., Airoldi S., Barone-Adesi F., Zanconato G., Bolomini G., Presti F. Vaginal delivery after cesarean section: a multicenter study of prognostic factors and feasibility. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;301(2):509–515. doi: 10.1007/s00404-020-05454-0

13. Davydov A.I., Tairova M.B., Shakhlamova M.N. Surgical correction (metroplasty) of the complete failure of the uterine scar after cesarean section in a distant period. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(3):107–109. doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-107-109

14. Simsek D., Urun C., Altekin Y. Determinants of cesarean-related complications: high number of repeat cesarean, operation type or placental pathologies? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2021;34(22):3768–3774. doi: 10.1080/14767058.2020.1765332

15. Zharkin N.A., Barinov S.V., Logutova L.S., Bindyuk A.V., Miroshnikov A.E., Shevtsova E.P., Semikhova T.G. Pregnancy and childbirth in women with operated uterus. Volgograd: VolgSMU, 2020. 152 p. [In Russian].

16. Islam A., Shah A.A., Jadoon H., Fawad A., Javed M., Abbasi A.N. A two-year analysis of uterine rupture in pregnancy. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2018;30(4):S639-S641.

17. Zhou L.Y., Zhu X.D., Jiang J., Jiang T.A. Uterine mass after caesarean section: a report of two cases. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):508. doi: 10.1186/s12884-020-03213-2

18. Sudhof L., Has P., Rose D., Hughes B. The choice of trial delivery after cesarean section and the relationship with the probability of success. *Am. J. Perinatol.* 2018;35(9):892–897. doi: 10.1055/s-0038-1626714

19. Pristavu A., Vinturache A., Mihalceanu E., Pintilie R., Onofriescu M., Socolov D. Combination of medical and surgical management in successful treatment of caesarean scar pregnancy: a case report series. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):617. doi: 10.1186/s12884-020-03237-8

20. Polkhovskaya M.V., Volkovitskaya T.A. Childbirth through the natural birth canal in patients with a scar on the uterus. *Topical issues of obstetrics and gynecology*: proc. conf., Grodno, December 3, 2021. Grodno: Grodno State Medical University, 2021. P. 98–102. [In Russian].

21. Bozhenkov K.A., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Vinogradov V.L., Shifman E.M. Epidural analgesia during vaginal delivery in women with a scar on the uterus. Dangerous? Is it possible? Is it necessary? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli = Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017;11(3):182–188. [In Russian]. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-3-182-188

22. Hua Z., El Oualja F. Indicators for mode of delivery in pregnant women with uteruses scarred by prior caesarean section: a retrospective study of 679 pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):445. doi: 10.1186/s12884-019-2604-0.

23. Galustyan M.V., Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Magai A.S. Opportunities for predicting cesarean scar insufficiency. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia.* 2021;12(1):54–61.

[In Russian]. doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-54-61

24. Lazaru A., Ostergaard M., Netzl J., Sedentopf J.P., Henrich V. Vaginal delivery after cesarean section (VBAC): to be afraid of it or dare? Assessment of potential risk factors. *J. Perinat. Med.* 2021;49(7):773–782. doi: 10.1515/jpm-2020-0222

25. Matevosyan I.E. Criteria for the selection of pregnant women with a scar on the uterus for natural childbirth. *Global Reproduction.* 2021;(S1):12–14. [In Russian].

26. Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Sinitsyna S.S., Rubleva G.F., Vladimirova M.P. Vaginal birth in women with a scar on the uterus. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass.* 2021;(2):83–87. [In Russian]. doi: 10.24411/2686-7338-2021-10026

27. Logutova L.S., Buyanova S.N., Gridchik A.L., Shuginin I.O., Akhvlediani K.N., Melnikov A.P. Vaginal delivery or cesarean section: an obstetrician's informed choice. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;(7):135–142. doi: 10.18565/aig.2020.7.135–142 [In Russian].

28. Zhelezov D.M., Manasova G.S., Kuzmin N.V. Revisiting the peculiarities of pregnancy and childbirth in women with uterine scarring syndrome. *Likars'ka sprava = Medical Business.* 2020;(1-2):50–56. doi: 10.31640/JVD.1-2.2020(7)

29. Yametova N.M., Tskhai V.B., Domracheva M.Ya. Repeated cesarean section surgery in women with two or more scars on the uterus. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia.* 2021:12(3):86–91. [In Russian]. doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-3-86-91

30. Postoperative scar on the uterus requiring medical assistance to the mother during pregnancy, childbirth and in the postpartum period: clinical recommendations. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2021. 40 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Николаева Елизавета Игоревна, ORCID: 0000-0002-7316-1062, e-mail: yelizavetakaraseva19@gmail.com
Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Information about the authors:

Yelizaveta I. Nikolaeva, ORCID: 0000-0002-7316-1062, e-mail: yelizavetakaraseva19@gmail.com
Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.12.2022
После доработки 17.01.2023
Принята к публикации 27.02.2023

Received 13.12.2022
Revision received 17.01.2023
Accepted 27.02.2023

УДК 616.72-002-092:611-018.1 DOI: 10.18699/SSMJ20230206
Обзор литературы / Review article

Роль клеточных факторов в этиопатогенезе остеоартрита

П.Н. Федуличев

Крымкский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Резюме

Остеоартрит обусловлен сложным взаимодействием генетических, метаболических, иммунологических, воспалительных, биохимических и биомеханических факторов. В последние годы достаточно большое количество исследований посвящено изучению роли в развитии остеоартрита клеточных факторов иммунной системы. Цель настоящей работы – анализ научных публикаций, посвященных изучению клеточных факторов в патогенезе остеоартрита и оценке их значимости в развитии патологии суставов. **Материал и методы.** Поиск публикаций по ключевым словам проводили в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary и профильных журналах, относящихся к терапии, ревматологии, травматологии и иммунологии, за период с 2000 по 2022 г. **Результаты и их обсуждение.** Обобщая современные представления о роли клеточных факторов иммунной системы в патогенезе остеоартрита, необходимо отметить наличие синовиального воспаления, ключевую роль в развитии которого отводят макрофагам. При этом пациенты с остеоартритом характеризуются преобладанием классически активированных макрофагов с выраженным провоспалительным эффектом. Кроме того, в патогенезе поражения суставов принимают участие Т-лимфоциты. Среди них особая роль отводится Т-хелперным клеткам, цитотоксическим Т-лимфоцитам и Т-клеткам памяти. Нарушение баланса цитокинов и хемокинов, вырабатываемых субпопуляциями Т-лимфоцитов, является причиной запуска ряда механизмов возникновения и прогрессирования остеоартрита. Существенную роль в развитии и прогрессировании остеоартрита играют нейтрофилы, которые способствуют развитию воспаления. Продуцируемая нейтрофилами эластаза усиливает деградацию хряща, апоптоз хондроцитов, несбалансированное ремоделирование субхондральной кости и образование остеофитов. **Заключение.** Знание роли клеточных иммунных факторов в патогенезе остеоартрита и путей реализации их эффектов обусловливает перспективность использования иммунотропных средств. При этом необходимо учитывать, что возникновение и прогрессирование остеоартрита обусловлено одновременным сочетанием влияния широкого комплекса различных компонентов, включая факторы риска, травматическое повреждение сустава и др.

Ключевые слова: остеоартрит, иммунная система, воспаление, клеточные факторы, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, цитокины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Федуличев П.Н., e-mail: p.fedulichev@gmail.com
Для цитирования: Федуличев П.Н. Роль клеточных факторов в этиопатогенезе остеоартрита. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):61–73. doi: 10.18699/SSMJ20230206

The role of immune factors in the etiopathogenesis of osteoarthritis

P.N. Fedulichev

V.I. Vernadsky Crimean Federal University
295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7

Abstract

Osteoarthritis is caused by a complex interplay of genetic, metabolic, immunological, inflammatory, biochemical, and biomechanical factors. In recent years, a fairly large number of studies have been devoted to the role of cellular factors of the immune system in the development of osteoarthritis. The aim of the study was to analyze scientific publications devoted to the study of cellular factors in the pathogenesis of osteoarthritis and to assess their significance in the development of joint pathology. **Material and methods.** The search for publications by keywords was carried out in the PubMed, Google Scholar, eLibrary databases and specialized journals related to therapy, rheumatology, traumatology and

immunology from 2000 to 2022. **Results and discussion.** Summarizing modern ideas about the role of cellular factors of the immune system in the pathogenesis of osteoarthritis, it is necessary to note the presence of synovial inflammation, a key role in the development of which is assigned to macrophages. At the same time, patients with osteoarthritis are characterized by the predominance of classically activated macrophages with a pronounced pro-inflammatory effect. In addition, T lymphocytes also play an important role in the pathogenesis of joint damage. Among them, a special role is given to T helper cells, cytotoxic T lymphocytes and memory T cells. An imbalance of cytokines and chemokines produced by subpopulations of T lymphocytes is the reason for triggering a number of mechanisms for the onset and progression of osteoarthritis. A significant role in the development and progression of osteoarthritis is also assigned to neutrophils, which contribute to the development of inflammation. Neutrophil-produced elastase enhances cartilage degradation, chondrocyte apoptosis, unbalanced subchondral bone remodeling, and osteophyte formation. **Conclusions**. Knowledge of the role of cellular immune factors in the pathogenesis of osteoarthritis and ways to implement their effects determines the prospects for the use of immunotropic agents. Also, it should be taken into account that the occurrence and progression of osteoarthritis is due to the simultaneous combination of the influence of a wide range of various components, including risk factors, traumatic joint injury, etc.

Key words: osteoarthritis, immune system, inflammation, cellular factors, macrophages, lymphocytes, neutrophils, cytokines.

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

Correspondence author: Fedulichev P.N., e-mail: p.fedulichev@gmail.com

Citation: Fedulichev P.N. The role of immune factors in the etiopathogenesis of osteoarthritis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):61–73. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230206

Введение

Остеоартрит (ОА) – сложное заболевание, характеризующееся патологическими изменениями во всех тканях сустава, включая хрящи, субхондральную кость, связки, мениски, суставную капсулу и синовиальную оболочку [1]. Современная гипотеза патогенеза ОА предполагает первоначальное повреждение, часто биомеханическое, любой из структур сустава, следствием чего является высвобождение медиаторов, активирующих различные пути воспаления и обусловливающие повреждение хряща. Стоит отметить, что морфологическим нарушениям и прогрессированию боли при ОА способствует даже незначительное синовиальное воспаление (синовит).

Воспаление синовиальной оболочки при ОА характеризуется синовиальной гиперплазией, инфильтрацией макрофагами и лимфоцитами, неоваскуляризацией и фиброзом. Измененная синовиальная оболочка вырабатывает меньше лубрицина и гиалуроновой кислоты, теряет способность предотвращать выпотевание белков плазмы и их отложение на поверхности сустава, следствием чего является износ сустава и, в конечном итоге, деградация хряща. Повреждение хряща, в свою очередь, усугубляет воспаление в синовиальной оболочке, что приводит к порочному кругу развития синовита [2]. При этом немаловажная роль в развитии и поддержании воспаления в суставе отводится клеточным факторам иммунной системы.

Целью настоящего обзора явился анализ научных публикаций, посвященных изучению клеточных факторов в патогенезе ОА и оценке их значимости в развитии патологии суставов.

Материал и методы

Проведен поиск и анализ актуальных научных публикаций на основе данных PubMed, Google Scholar, eLibrary и профильных журналов, относящихся к терапии, ревматологии, травматологии и иммунологии, за период с 2000 по 2022 г. Поиск выполняли по ключевым словам: остеоартрит, иммунная система, воспаление, клеточные факторы, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, цитокины, osteoarthritis, immune system, inflammation, cellular factors, macrophages, lymphocytes, neutrophils, cytokines, в сочетании с терминами: ремоделирование кости, хрящевая ткань, синовиальная жидкость, синовиальная оболочка, bone remodeling, cartilage tissue, synovial fluid, synovial membrane. Отбор для анализа проводили только среди полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Всего обнаружено 427 литературных источников, соответствующих ключевым словам. После тщательного анализа имеющейся информации для аналитического обзора было отобрано 69 публикаций.

Результаты и их обсуждение

Оценка подмножеств воспалительных клеток синовиальной оболочки у пациентов с ОА, перенесших эндопротезирование коленного сустава, демонстрирует крайнюю гетерогенность клеточных популяций. Выявлено 12 различных профилей экспрессии в клетках синовиальной оболочки, включая синовиальные субинтимальные фибробласты, синовиальные интимальные фибробласты, клетки *HLA-DRA*$^{+}$ (иммунорегуляторные макрофаги и воспалительные макрофаги, дендритные клетки, активированные провоспалительные моноциты), Т-лимфоциты и др. [3].

Синовиальные макрофаги при ОА

Макрофаги, наиболее распространенные иммунные клетки в синовиальной оболочке (от 12–40 до 65 % синовиальных иммуноцитов [4, 5]), управляют фазами воспаления и разрешения после повреждения ткани [6]. Макрофаги являются основной популяцией лейкоцитов также и в синовиальной жидкости при ОА коленных суставов. Их доля среди лейкоцитов в синовиальной жидкости достигает 36,5 %, а Т-лимфоцитов (второе месте по частоте) – 25 % [7]. Субпопуляция макрофагов CD14^{+}CD16^{+} (35 % от общей популяции макрофагов в синовиальной жидкости) в 17,3 % случаев при ОА экспрессирует маркер зрелых макрофагов 25F9, который указывает на их активацию [7]. При этом отношение CD14-позитивных клеток к общему количеству макрофагов является предиктором оценки исхода травмы колена и ОА и оценки индекса ОА Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) независимо от экспрессии рецептора CD16 [7]. Количество активированных макрофагов в коленных суставах при ОА коррелирует с рентгенологической тяжестью и симптомами ОА, включая боль и скованность [8].

В ответ на стимулы микроокружения макрофаги поляризуются в направлении классически (провоспалительные, M1) или альтернативно активированных (противовоспалительные, M2) [9]. В нормальных условиях большинство макрофагов характеризуется фенотипом M2 для поддержания тканевого гомеостаза [10]. При воспалении они поляризуются в направлении M1, выполняя в этом состоянии три основные функции: презентация антигена, фагоцитоз и иммуномодуляция за счет продукции оксида азота и провоспалительных цитокинов, что сопровождается повреждением тканей [11]. Во время разрешения воспаления макрофаги преимущественно поляризуются до фенотипа M2, участвуя в регенерации поврежденных тканей, фагоцитозе продуктов распада и восстановлении тканевого гомеостаза за счет продукции противовоспалительных цитокинов (рис. 1). Следует отметить, что пациенты с ОА характеризуются преобладанием фенотипа M1 [12].

Поляризация макрофагов по типу M1 происходит под воздействием IFN-γ, высвобождаемого Т-хелперами I типа (Th1), липополисахаридов (ЛПС), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или других лигандов толл-подобных рецепторов (TLR). Клетки M1 характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, интерлейкины IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23 [13], в синовиальной оболочке – матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13 и др.), аггреканаз (дезинтегрин, металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина ADAMTS4 и ADAMTS5) и циклооксигеназы 2 (COX-2), вследствие чего усиливается дегенерация хрящевой ткани. Кроме того, секреция провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α и онкостатина M стимулирует деструктивные процессы в хондроцитах и мезенхимальных клетках, в том числе подавляет синтез коллагена II типа (незаменимый компонент здорового суставного хряща) и аггрекана, ограничивая хондрогенез [14].

В свою очередь, макрофаги M2 поляризованы STAT-путем и активируются такими цитокинами, как IL-4 и IL-13 [15], секретируют противовоспалительные цитокины IL-10, TGF-β и др., способствуют восстановлению тканей и разрешению воспаления [16], экспрессируют рецепторы маннозы MRC1 и MRC2, которые связываются с коллагеном и способствуют его интернализации и лизосомальной деградации. В результате улучшения метаболизма коллагена восстанавливается гомеостаз внеклеточного матрикса в суставе и уменьшается разрушение хряща [17]. Важно отметить, что коллаген II типа участвует в поддержании экспрессии противовоспалительных генов в макрофагах, а также прохондрогенных цитокинов [18].

Фенотипирование макрофагов позволило идентифицировать подмножество альтернативно активированных макрофагов, которые не экспрессируют ни про-, ни противовоспалительные поверхностные маркеры. С большей долей вероятности они участвуют в ингибировании воспалительной реакции [19]. Синовиальные макрофаги при ОА, которые не полностью совпадают с профилями экспрессии поверхностных маркеров классических про- или противовоспалительных фенотипов, демонстрируют активацию генов, обусловливающих усиление фагоцитарной и иммуносупрессивной функции.

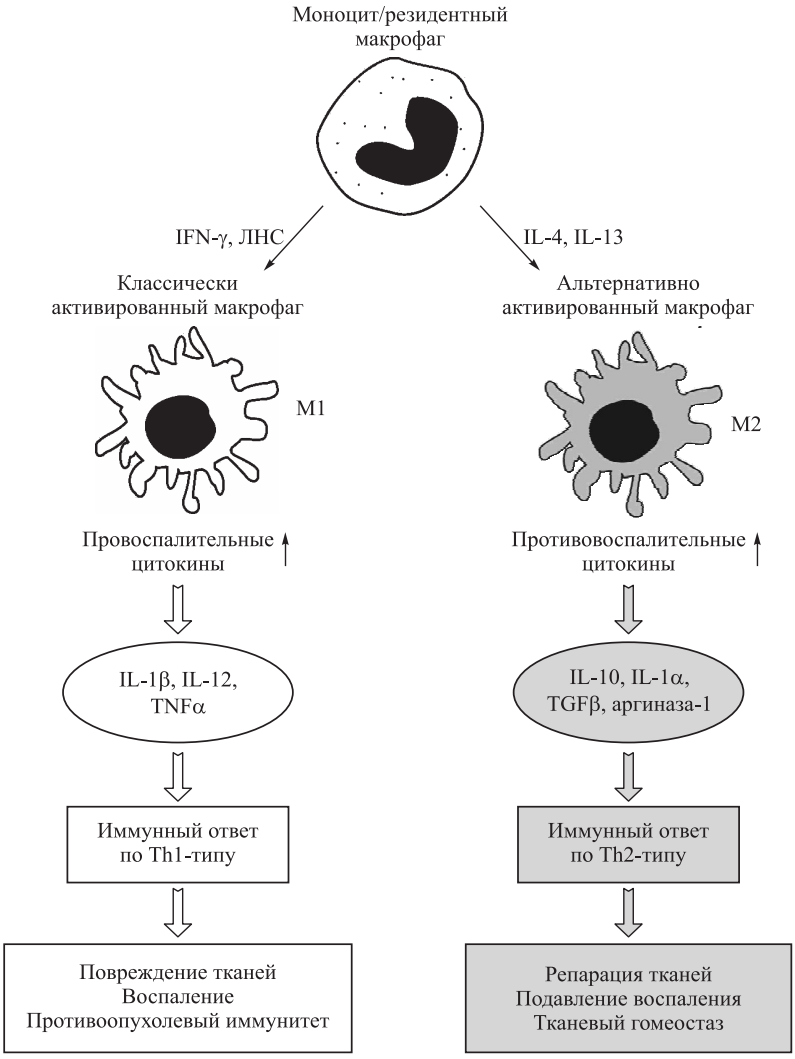


Рис. 1. *Классическая и альтернативная активация макрофагов (по [12] с изменениями)*
Fig. 1. *Classical and alternative activation of macrophages ([12] with modifications)*

Таким образом, смещение дифференцировки макрофагов в сторону фенотипов, при которых клетки обеспечивают подавление воспалительного процесса и восстановление поврежденного суставного хряща, может представлять собой интерес в плане лечения ОА. В связи с этим предлагаются терапевтические вмешательства, способные модифицировать фенотипы макрофагов в синовиальной оболочке при ОА.

Фибробластоподобные синовициты (ФПС) при ОА

ФПС представляют собой специализированные мезенхимальные клетки, вырабатывающие синовиальную жидкость, богатую лубрицином и гиалуроновой кислотой, концентрация которых при ОА снижается [20]. Патологический процесс ведет к уменьшению вязкости синовиальной жидкости, что способствует усилению боли в суставах. Доказательством этому является подавление болевых ощущений у пациентов с ОА после внутрисуставного введения им гиалуроновой кислоты для поддержания вязкости синовиальной жидкости [21]. Трансформация здоровых ФПС в активированные и патологические клетки изучалась как при ревматоидном артрите, так и при ОА. Среди многих факторов, которые активируют ФПС при ОА, стоит отметить фоллистатин-подобный белок 1 (FSTL1), избыточно экспрессируемый в синовиальной оболочке при ОА, уровень которого коррелирует с тяжестью течения заболевания [22]. Активированные ФПС секретируют провоспалительные цитокины, хемокины и протеолитические ферменты (металлопротеиназы и аггреканазы), тем самым способствуя распространению воспаления и разрушению хрящевого матрикса [23].

Описаны различные фенотипы ФПС и их роль в патогенезе ОА. Установлено, что транскриптомные профили синовии и ФПС, выделенных у пациентов с ОА, различаются в зависимости от стадии ОА, а также от наличия или отсутствия болевых ощущений в конкретной зоне сустава [24]. В частности, транскриптом синовиальной оболочки из зон боли у пациентов с ранним ОА характеризуется повышенной экспрессией профибротических и провоспалительных генов [24].

Т-лимфоциты при ОА

Т-лимфоциты подразделяются на ряд субпопуляций, каждая из которых характеризуется своими особенностями и степенью вовлеченности в патогенез ОА (рис. 2).

Т-хелперы I типа. При стимуляции интерлейкином-12 наивные Т-лимфоциты $CD4^+$ дифференцируются в клетки Th1, которые продуцируют IL-2, IFN-γ, TNF-α, лимфотоксины и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [25]. Большинство имеющихся данных указывает на то, что уровень Th1 существенно не изменяется в периферической крови пациентов с ОА [26]. В отличие от периферической крови, синовиальная жидкость пациентов с ОА демонстрирует увеличение числа Th1, а продукция IL-2 и IFN-γ данными клетками выше в синовиальной жидкости, чем в периферической крови [27]. Возрастание количества клеток Th1 и экспрессии IL-2, IFN-γ и их рецепторов также обнаруживается и в синовиальных оболочках пациентов с ОА. Таким образом, хотя профиль Th1 в периферической крови требует дальнейшего анализа, показано, что они накапливаются в синовиальной жидкости и синовиальных оболочках пациентов с ОА, что позволяет предположить их важную роль в патогенезе ОА.

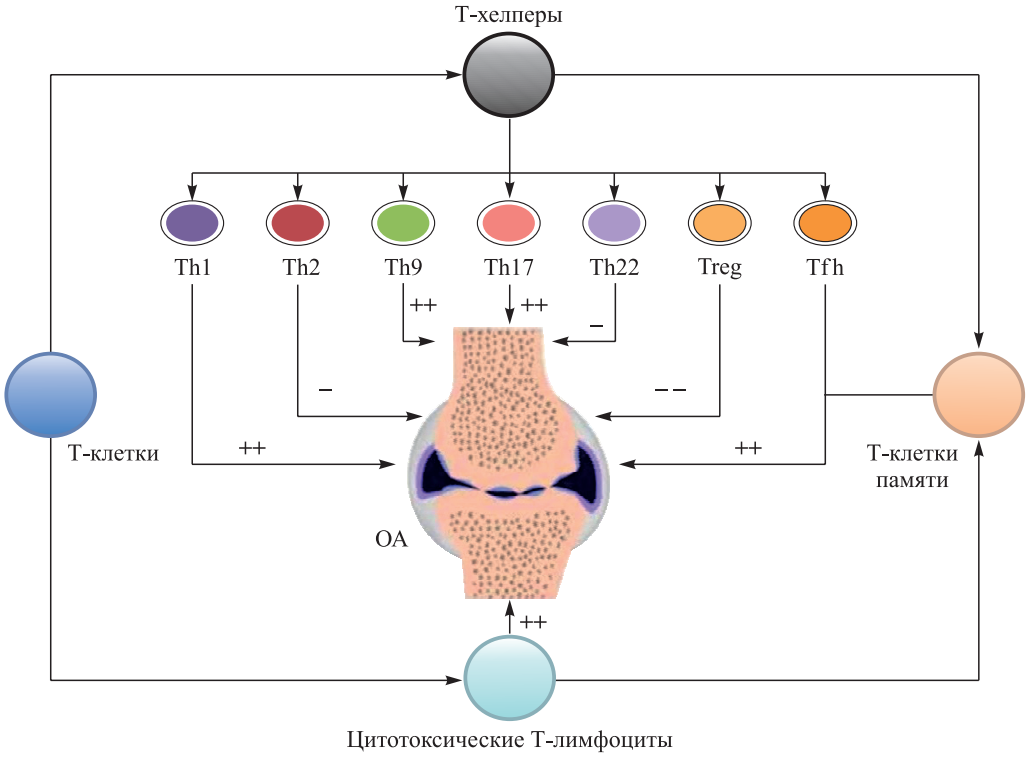


Рис. 2. *Участие Т-клеток в патогенезе ОА. Т-хелперы (Th), цитотоксические Т-клетки и Т-клетки памяти, играют существенную роль в патогенезе ОА (++). У пациентов с ОА регистрируется увеличение в периферической крови, синовиальной жидкости или синовиальных оболочках числа таких Т-хелперов, как Th1, Th9, Th17 и Tfh (фолликулярные хелперные Т-клетки) (++), а также цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. При этом имеют место ограниченные изменения числа Th2- и Th22-клеток (-), число регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) уменьшается (--) (по [5] с изменениями)*

Fig. 2. *The involvement of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. T helper (Th) cells, cytotoxic T cells and memory T cells, play an essential role in the pathogenesis of OA (++). In patients with OA, an increase in the number of Th1, Th9, Th17 and Tfh (follicular helper T cells) (++) is recorded in the peripheral blood, synovial fluid or synovial membranes, as well as the number of cytotoxic T lymphocytes and memory T cells. In this case, there are limited changes in the number of Th2 and Th22 cells (-), the number of regulatory T lymphocytes (Treg) cells decreases (--) ([5] with modifications)*

Т-хелперы II типа. При стимуляции IL-4 наивные Т-лимфоциты $CD4^+$ дифференцируются в клетки Th2. Посредством выработки IL-4, -5, -10 и -13 Th2 влияют на функцию В-лимфоцитов, дендритных клеток, эозинофилов и т.д. [25]. Показано, что уровень Th2 претерпевает минимальные изменения в периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальных оболочках пациентов с ОА [5]. В частности, пациенты с ОА характеризуются отсутствием транскрипта IL-4 и IL-5 в синовиальных оболочках на фоне субопределяемых концентраций IL-4 и IL-10 в синовиальной жидкости.

Клетки Th9 предпочтительно продуцируют IL-9 [28]. Предполагается, что данные клетки играют весомую роль в патогенезе ревматоидного и псориатического артритов. У больных ОА обнаружен высокий уровень ИЛ-9 в периферической крови и синовиальной жидкости [29]. Количество циркулирующих Th9, а также содержание IL-9 в сыворотке крови у пациентов с ОА значительно больше, чем у здоровых лиц, и положительно коррелирует с индексом WOMAC и концентрацией С-реактивного белка [30]. Известно, что IL-9 стимулирует остеокластогенез и модулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ [31]. Таким образом, Th9 играют существенную роль в патогенезе ОА, а сывороточный IL-9 и количество циркулирующих клеток Th9 могут быть маркерами активности заболевания ОА.

Клетки Th17 секретируют IL-17A, -17F, -21 и -22, обеспечивают защиту от бактериальных инфекций и связаны с развитием аутоиммунных заболеваний за счет рекрутирования гранулоцитов, особенно нейтрофилов [32]. Хотя ранние исследования показали, что по уровню в периферической крови ни Th17, ни IL-17 пациенты с ОА значительно не отличаются от здоровых лиц [33], более поздние наблюдения свидетельствуют об обратном. В модели на животных обнаружено, что у крыс с ОА увеличено содержание IL-17 в сыворотке [34]. Пациенты с ОА также характеризуются достоверным повышением как количества циркулирующих Th17, так и сывороточной концентрации IL-17 [30]. И хотя роль циркулирующих клеток Th17 в патогенезе ОА требует дальнейшего изучения, общепризнанно, что они присутствуют в синовиальной жидкости и синовиальных оболочках пациентов с ОА. Так, у больных ОА на фоне выраженной экспрессии мРНК IL-17 в синовиальных оболочках регистрируется и высокий уровень IL-17 в синовиальной жидкости, в то время как аналогичные показатели у здоровых лиц не превышают предел обнаружения [5]. Влияние IL-17 на патогенез ОА обусловлено тем, что данный цитокин активирует ряд матриксных металлопротеиназ и подавляет анаболические факторы в хондроцитах, усугубляя деградацию суставного хряща [35, 36].

Клетки Th22. Появляется все больше доказательств участия Th22 в патогенезе ревматоидного артрита [33], болезни Бехтерева, анкилозирующего спондилита [26]. Однако в патогенезе ОА данные клетки, по-видимому, играют ограниченную роль. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с ОА не наблюдается изменений содержания циркулирующих Th22 и уровня IL-22 в плазме. В то же время необходимо указать, что к настоящему времени отсутствуют данные о профиле Th22 в синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с ОА.

Регуляторные Т-лимфоциты. Под влиянием TGF-β наивные Т-лимфоциты дифференцируются в Treg-клетки, которые продуцируют IL-10 и TGF-β [25] и являются важными иммунорегуляторами. Нарушение их функции играет ключевую роль при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, поскольку они модулируют секрецию противовоспалительных цитокинов и их рецепторов. Например, пациенты с ревматоидным артритом характеризуются сниженным относительным содержанием Treg в местах синовиального воспаления и в периферической крови, что усугубляет воспалительный процесс. Приводятся данные, что профиль Treg в периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальных оболочках у пациентов с ОА аналогичен таковому у пациентов с ревматоидным артритом [37]. Таким образом, снижение иммунорегулирующей функции Treg может быть существенным в патогенезе ОА, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Фолликулярные Т-хелперы, расположенные в фолликулах лимфоидной ткани, индуцируют В-лимфоциты для продукции иммуноглобулинов [38]. Данные клетки экспрессируют различные гены, такие как *CXCR5, PD-1, ICOS, CD40L, Bcl-6* и *IL-21* [39]. Наличие Tfh выявлено в синовиальных тканях пациентов с ревматоидным артритом [40]. Продемонстрирована также роль Tfh в патогенезе и прогрессировании ОА. В периферической крови больных ОА регистрируется повышенный уровень Т-лимфоцитов $CXCR5^+CD4^+$, $PD\text{-}1^+CXCR5^+CD4^+$, $ICOS^+CXCR5^+CD4^+$ и $IL\text{-}21^+CXCR5^+CD4^+$, IL-21 [41]. Кроме того, что еще более важно, экспрессия $IL\text{-}21^+$ Tfh у пациентов с ОА положительно коррелирует с тяжестью заболевания [41]. Авторы предполагают, что Tfh играют важную роль в патогенезе и прогрессировании ОА. Однако необходимы дальнейшие исследования для характеристики профиля Tfh в

периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальных оболочках пациентов с ОА.

Цитотоксические Т-лимфоциты. Установлено, что в периферической крови пациентов с ОА снижено количество Т-лимфоцитов $CD8^+$ и выявляется более высокое соотношение $CD4^+$/$CD8^+$ клеток, чем у здоровых лиц [42]. Кроме того, большинство Т-лимфоцитов, обнаруживаемых в синовиальных оболочках больных ОА, представлено Т-хелперами, тогда как цитотоксические Т-лимфоциты встречаются редко [5]. Тем не менее Т-лимфоциты $CD8^+$ играют важную роль в патогенезе ОА. Установлено, что эти клетки экспрессируют тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), который, в свою очередь, индуцирует продукцию MMP-13, ключевого медиатора деградации хряща при ОА, а ингибирование экспрессии TIMP-1 в суставах замедляет прогрессирование ОА [43]. Показано также, что дегенерация хряща у мышей с нокаутом Т-лимфоцитов $CD8^+$ происходит медленнее, чем у мышей дикого типа [43]. Таким образом, в периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальной оболочке наблюдается низкая концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов, однако данная субпопуляция в значительной степени формирует патогенез ОА, хотя они и не играют основной роли.

Т-клетки памяти (Tm). Изучение профиля Tm в патогенезе ОА показывает, что в периферической крови пациентов с ОА, в отличие от здоровых людей, имеет место преобладание Т-лимфоцитов $CD45RO^+CD4^+$ (Т-клеток памяти) над $CD45RA^+CD4^+$ (наивными Т-клетками) [5]. У больных ОА установлено также накопление Т-лимфоцитов $CD45RO^+CD4^+$ в синовиальной жидкости и синовиальной ткани. Также имеются данные, что количество циркулирующих Т-лимфоцитов $CD45RO^+CD4^+$ значительно больше у пациентов с ОА, чем у здоровых лиц [30]. Таким образом, Tm, по-видимому, имеют значение для развития ОА, однако их точную роль в патогенезе заболевания еще предстоит определить.

Нейтрофилы

Нейтрофилы – наименее распространенный тип клеток в суставных тканях. Выявляются в суставах 35 % пациентов с ОА, преимущественно локализованы в синовиальной жидкости, где составляют около 8 % клеток [44]. Установлено, что более высокое значение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам в синовиальной жидкости связано с прогрессированием поражения суставов: у пациентов с тяжелым ОА коленного сустава оно больше, чем у больных с легкой и средней степенью заболевания [45]. На патологический процесс ОА оказывает влияние хроническое слабовыраженное воспаление в суставе, при этом участие нейтрофилов все еще является предметом исследований (рис. 3).

У пациентов с ОА описаны две субпопуляции остеобластов, которые характеризуются низкой или высокой секрецией простагландина E2 и IL-6, их концентрация положительно коррелирует с экспрессией остеопротегерина (OPG) и отрицательно – с экспрессией лиганда рецептор-активатора NF-κB (RANKL) [47]. Индукция системы RANK/RANKL/OPG стимулирует активность остеокластов, что сопровождается усилением резорбции субхондральной кости [48, 49]. Продукция RANKL также приводит к разрушению хряща, так как увеличение соотношения RANKL/OPG сопровождается повышением синтеза ряда металлопротеиназ. Таким образом, преобладание остеобластов с низкой секрецией простагландина E2 и IL-6 обеспечивает более высокую скорость резорбции кости [50]. Медиаторы воспаления, высвобождаемые иммунными клетками, включая нейтрофилы в синовиальной жидкости и ткани, также играют роль в этих морфологических изменениях. Увеличение экспрессии RANKL нейтрофилами с последующей активацией RANK на предшественниках остеокластов способствуют резорбции субхондральной кости. Нейтрофильная экспрессия RANKL индуцируется активацией Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), а экспрессия RANK преостеокластами стимулируется нейтрофильными хемоаттрактантными хемокиновыми лигандами 2 (CXCL2) [51].

Еще одним механизмом патогенеза ОА является прогрессирующая деградация ткани суставного хряща с последующим образованием остеофитов. Предполагаемый медиатор, вызывающий необратимую деградацию хряща при ОА, представляет собой сверхактивированную MMP-13 [50]. Нейтрофилы играют роль в активации неактивной pro-MMP-13 посредством высвобождения NE. Показано, что даже в низких концентрациях NE быстро разрушает хрящевой коллаген *in vitro* [52]. Нейтрофилы также способствуют деградации хряща вследствие образования в синовиальной жидкости комплекса ММП-9 с липокалином, ассоциированным с желатиназой [45].

NE нейтрофилов также ингибирует пролиферацию хондроцитов и способствует апоптозу. Это подтверждается снижением выживаемости хондроцитов, подвергшихся воздействию NE дозозависимым образом [53]. Предполагается, что NE индуцирует апоптоз посредством активации каспазы 3, что приводит к дегенерации ДНК, повышению уровня свободного кальция, нарушению

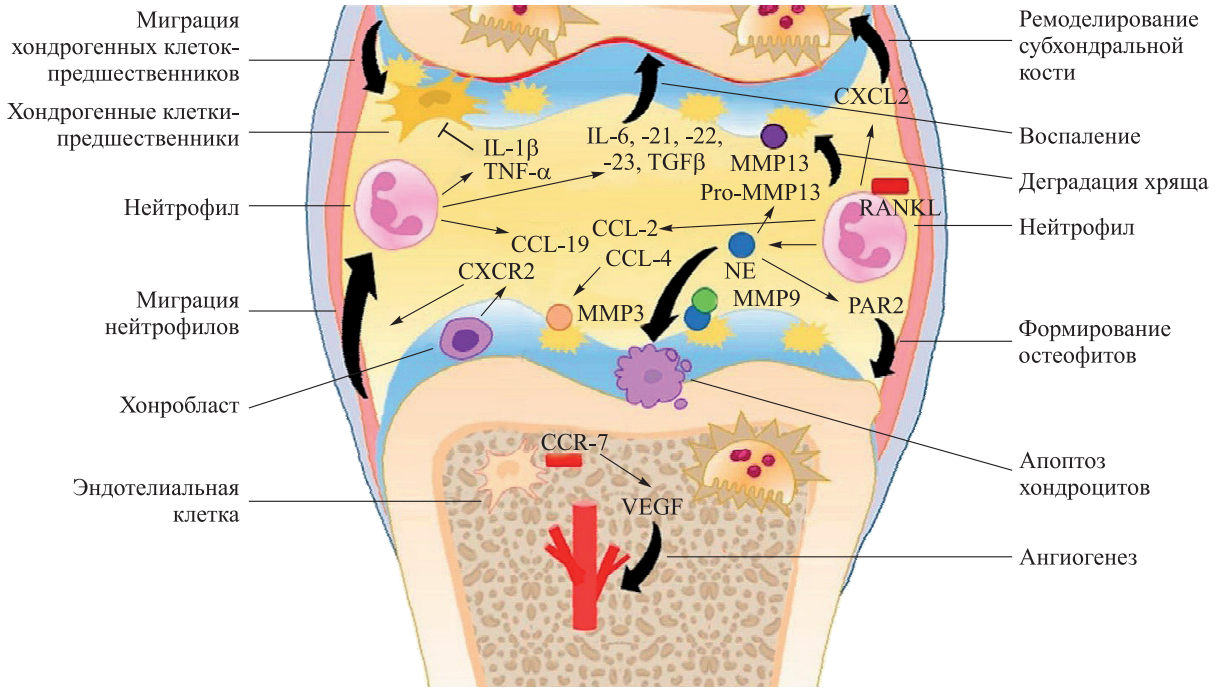


Рис. 3. *Роль нейтрофилов на ранних и поздних стадиях прогрессирования ОА. Нейтрофилы рекрутируются в синовиальную капсулу и способствуют секреции ряда цитокинов и хемокинов в синовиальной жидкости, которые индуцируют воспаление и инфильтрацию сосудов и ингибируют миграцию хондрогенных клеток-предшественников. Продукция нейтрофильной эластазы (NE) усиливает деградацию хряща, апоптоз хондроцитов, несбалансированное ремоделирование субхондральной кости и образование остеофитов (по [46] с изменениями)*

Fig. 3. *The role of neutrophils in the early and late stages of osteoarthritis progression. Neutrophils are recruited to the synovial capsule and promote the secretion of a number of cytokines and chemokines in the synovial fluid, which promote inflammation and vascular infiltration and inhibit the migration of chondrogenic progenitor cells. Neutrophil elastase (NE) formation enhances cartilage degradation, chondrocyte apoptosis, unbalanced subchondral bone remodeling, and osteophyte formation ([46] with modifications)*

потенциала митохондриальной мембраны и увеличению продукции внутриклеточных активных форм кислорода [53]. По мере деградации хряща возникают фибрилляции и микропереломы нижележащей субхондральной кости, что сопровождается воспалением, неустранимым отеком и, в конечном итоге, остеосклерозом. В результате образуются остеофиты для распределения нагрузки на сустав за счет увеличения площади суставной поверхности [54]. NE вовлечена в развитие остеофитов посредством активации рецептора 2, активируемого протеиназой (PAR2) [45].

Исследования последних лет показали, что нейтрофилы играют также значительную роль в распространении синовита [45], характеризующегося такими гистологическими изменениями, как гиперплазия синовиальной оболочки, инвазия мононуклеарных клеток, неоангиогенез и фиброз капсулы. Нейтрофилы являются одними из первых иммунных клеток, проникающих в синовиальную оболочку при ОА. Несмотря на свою немногочисленность в очаге воспаления, нейтрофилы вносят значительный вклад в его развитие при ОА. Во-первых, NE способствует трансмиграции иммуноцитов через внеклеточный матрикс, что ведет к увеличению степени воспаления. Во-вторых, нейтрофилы вносят вклад в продукцию многих цитокинов и хемокинов, высвобождаемых иммунными клетками в синовиальной жидкости, которые способствуют прогрессированию ОА: IL-1β, -6, -21, -22, -23, TNF-α, TGF-β [45, 55]. Данные цитокины обладают провоспалительными (IL-1β, IL-6, IL-22, TNF-α) и иммунорегуляторными свойствами (IL-21, IL-23, TGF-β) [55], что свидетельствует о сложном балансе про- и противовоспалительной активности, который приводит к характерному вялотекущему воспалению при ОА и позволяет сочетать восстановительные и деструктивные процессы [56].

Рекрутирование нейтрофилов в очаг воспаления при ОА обеспечивается хемокинами. Хорошо изученными хемоаттрактантами нейтрофилов являются CXCL8 и CXCR2 [57, 58]. CXCR2 экспрессируется на суставных хондроцитах и, связывая хемокиновый лиганд, обеспечивает хемотаксис нейтрофилов [57]. Хемокины участвуют

в рекрутировании не только нейтрофилов, но и других иммунных клеток, в активации сигнальных каскадов в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости пациентов с синовитом при ОА. Считается, что наиболее существенную роль в этих процессах играют хемокиновые лиганды с мотивом CC – CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, хемокиновые лиганды с мотивом CXC – CXCL8 (IL-8) и CXCL12. IL-8 впервые был описан как хемоаттрактант нейтрофилов. Данный цитокин оказывает свое влияние на множество различных клеток, а содержание его исследуют при широком спектре заболеваний [59, 60].

Нейтрофилы продуцируют все вышеуказанные молекулы, кроме CCL5 и CXCL12 [56]. Такие хемокины, как хемоаттрактантный белок моноцитов (MCP-1, CCL2) и воспалительный белок макрофагов (MIP-1β, CCL4), вызывают активацию MMP-3, что приводит к потере протеогликанов в суставном хряще [61]. Кроме того, в развитии синовита при ОА участвуют CCL19, CCL21, хемокиновые рецепторы CCR7 и CXCR2 [57]. CCL19 и CCR7, содержание которых коррелируется с тяжестью заболевания, являются маркерами раннего синовита. CCL19 активирует экспрессию CCR7 на синовиальных фибробластах, стимулируя высвобождение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к неоангиогенезу в синовиальной ткани [61]. Неоангиогенез способствует заживлению тканей, однако может оказывать пагубное воздействие на хрящ [62]. Известно, что нейтрофилы продуцируют CCL19 и VEGF в больших количествах, чем макрофаги или лимфоциты [55]. Уровень VEGF связан с выраженностью ОА, боли при ОА и коррелируется с плотностью сосудов и пролиферацией эндотелиальных клеток в синовиальной оболочке [63].

Другие синовиальные клетки при ОА

Тучные клетки также присутствуют в синовиальной оболочке и связаны с воспалением и разрушением хряща при ОА [64]. Синовиальная жидкость у людей с ОА обогащена триптазой – специфичным для тучных клеток ферментом, который высвобождается во время дегрануляции [65]. Дефицит тучных клеток снижает потерю хряща, образование остеофитов и синовит у мышей с ОА [65]. Кроме того, продукция ими простагландина D2 в ответ на повышение уровня фактора роста нервов (NGF) приводит к увеличению передачи ноцицептивных сигналов в суставах при ОА [66].

В суставных структурах присутствуют также эндотелиальные клетки, а ангиогенез вовлечен в патогенез ОА [67]. Гистологический анализ синовиальной оболочки при ОА выявил перициты во всех кровеносных сосудах, что позволяет предположить зрелость и стабильность последних и объясняет персистирующее воспаление при ОА [68]. Важную роль в патогенезе ОА играет VEGF, концентрация которого в сыворотке и синовиальной жидкости положительно коррелирует с WOMAC, рентгенологической тяжестью ОА, наличием остеофитов и мощностью допплеровского ультразвукового сигнала синовита [69].

Присутствие различных клеточных элементов в синовиальной ткани может усложнить гистологическую оценку синовиальной оболочки при ОА. Поскольку изменение равновесия и взаимодействия между этими типами клеток формирует прогрессирование и симптоматику ОА, понимание медиаторов этой сложной сети имеет решающее значение.

Заключение

Таким образом, обобщая современные представления о роли различных клеточных факторов в патогенезе ОА, необходимо отметить наличие синовиального воспаления, ключевую роль в развитии которого отводят макрофагам. При этом пациенты с ОА характеризуются преобладанием фенотипа M1 – классически активированных макрофагов с выраженным провоспалительным эффектом. Данные клетки демонстрируют повышенную продукцию матриксных металлопротеиназ, аггреканаз и циклооксигеназы 2, усиливающих дегенерацию хрящевой ткани. Кроме того, в патогенезе поражения суставов при ОА немаловажную роль играют Т-лимфоциты, особенно Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и Т-клетки памяти. В свою очередь среди Т-хелперных клеток при ОА регистрируется рост числа Т-хелперов I типа, Th9-, Th17- и Tfh-клеток на фоне отсутствия динамики числа Th2- и Th22-лимфоцитов либо снижения количества Treg-клеток. Нарушение баланса цитокинов и хемокинов, вырабатываемых указанными субпопуляциями Т-лимфоцитов, является причиной запуска ряда механизмов возникновения и прогрессирования воспалительного процесса и поражения суставов. Немаловажная роль в развитии и прогрессировании ОА отводится также нейтрофилам. Данные клетки рекрутируются в синовиальную капсулу и секретируют ряд цитокинов и хемокинов, которые способствуют развитию воспаления. Кроме того, продуцируемая нейтрофилами эластаза усиливает деградацию хряща, апоптоз хондроцитов, несбалансированное ремоделирование субхондральной кости и образование остеофитов.

Знание роли иммунных факторов в патогенезе ОА и путей реализации их эффектов обусловливает перспективность использования, наряду с противовоспалительной и обезболивающей терапией, иммунотропных средств. При этом необходимо учитывать, что в основе возникновения и прогрессирования ОА лежит сочетание различных факторов, включая факторы риска, травматическое повреждение сустава и др. Поэтому использование противовоспалительных и иммунотропных средств должно быть частью комплекса терапевтических мероприятий, воздействующих на различные звенья этиопатогенеза ОА.

Список литературы / References

1. Loeser R.F., Collins J.A., Diekman B.O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016;12(7):412–420. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65

2. Han D., Fang Y., Tan X., Jiang H., Gong X., Wang X., Hong W., Tu J., Wei W. The emerging role of fibroblast-like synoviocytes-mediated synovitis in osteoarthritis: An update. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24(17):9518–9532. doi: 10.1111/jcmm.15669

3. Lu H., Jia C., Wu D., Jin H., Lin Z., Pan J., Li X., Wang W. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) alleviates senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the SIRT1-mTOR signaling pathway. *Cell. Death Dis.* 2021;12(10):865. doi: 10.1038/s41419-021-04157-x

4. Chou C.H., Jain V., Gibson J., Attarian D.E., Haraden C.A., Yohn C.B., Laberge R.M., Gregory S., Kraus V.B. Synovial cell cross-talk with cartilage plays a major role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Sci. Rep.* 2020;10(1):10868. doi: 10.1038/s41598-020-67730-y

5. Li Y.S., Luo W., Zhu S.A., Lei G.H. T cells in osteoarthritis: alterations and beyond. *Front. Immunol.* 2017;8:356. doi: 10.3389/fimmu.2017.00356

6. Watanabe S., Alexander M., Misharin A.V., Budinger G.R.S. The role of macrophages in the resolution of inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019;129(7):2619–2628. doi: 10.1172/JCI124615

7. Gómez-Aristizábal A., Gandhi R., Mahomed N.N., Marshall K.W., Viswanathan S. Synovial fluid monocyte/macrophage subsets and their correlation to patient-reported outcomes in osteoarthritic patients: a cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21(1):26. doi: 10.1186/s13075-018-1798-2

8. Kraus V.B., McDaniel G., Huebner J.L., Stabler T.V., Pieper C.F., Shipes S.W., Petry N.A., Low P.S., Shen J., McNearney T.A., Mitchell P. Direct *in vivo* evidence of activated macrophages in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(9):1613–1621. doi: 10.1016/j.joca.2016.04.010

9. Orecchioni M., Ghosheh Y., Pramod A.B., Ley K. Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. classically and M2(LPS-) vs. alternatively activated macrophages. *Front. Immunol.* 2019;10:1084. doi: 10.3389/fimmu.2019.01084

10. Dey A., Allen J., Hankey-Giblin P.A. Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages. *Front. Immunol.* 2015;5:683. doi: 10.3389/fimmu.2014.00683

11. Ma W.T., Gao F., Gu K., Chen D.K. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Front. Immunol.* 2019;10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140

12. Chen Y., Jiang W., Yong H., He M., Yang Y., Deng Z., Li Y. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am. J. Transl. Res.* 2020;12(1):261–268.

13. Davies L.C., Taylor P.R. Tissue-resident macrophages: then and now. *Immunology.* 2015;144(4):541–548. doi: 10.1111/imm.12451

14. Fahy N., de Vries-van Melle M.L., Lehmann J., Wei W., Grotenhuis N., Farrell E., van der Kraan P.M., Murphy J.M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., van Osch G.J. Human osteoarthritic synovium impacts chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells via macrophage polarisation state. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(8):1167–1175. doi: 10.1016/j.joca.2014.05.021

15. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity.* 2016;44(3):450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015

16. Gu Q., Yang H., Shi Q. Macrophages and bone inflammation. *J. Orthop. Translat.* 2017;10:86–93. doi: 10.1016/j.jot.2017.05.002

17. Madsen D.H., Leonard D., Masedunskas A., Moyer A., Jürgensen H.J., Peters D.E., Amornphimoltham P., Selvaraj A., Yamada S.S., Brenner D.A., … Bugge T.H. M2-like macrophages are responsible for collagen degradation through a mannose receptor-mediated pathway. *J. Cell. Biol.* 2013;202(6):951–966. doi: 10.1083/jcb.201301081

18. Dai M., Sui B., Xue Y., Liu X., Sun J. Cartilage repair in degenerative osteoarthritis mediated by squid type II collagen via immunomodulating activation of M2 macrophages, inhibiting apoptosis and hypertrophy of chondrocytes. *Biomaterials.* 2018;180:91–103. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.011

19. Hoeksema M.A., Glass C.K. Nature and nurture of tissue-specific macrophage phenotypes. *Atherosclerosis.* 2019;281:159–167. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.005

20. Temple-Wong M.M., Ren S., Quach P., Hansen B.C., Chen A.C., Hasegawa A., D'Lima D.D., Koziol J., Masuda K., Lotz M.K., Sah R.L. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degen-

eration. *Arthritis Res. Ther.* 2016;18:18. doi: 10.1186/s13075-016-0922-4

21. Balazs E.A. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg. Technol. Int.* 2004;12:278–289.

22. Ni S., Miao K., Zhou X., Xu N., Li C., Zhu R., Sun R., Wang Y. The involvement of follistatin-like protein 1 in osteoarthritis by elevating NF-κB-mediated inflammatory cytokines and enhancing fibroblast like synoviocyte proliferation. *Arthritis Res. Ther.* 2015;17(1):91. doi: 10.1186/s13075-015-0605-6

23. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011;7(1):33–42. doi: 10.1038/nrrheum.2010.196

24. Nanus D.E., Badoume A., Wijesinghe S.N., Halsey A.M., Hurley P., Ahmed Z., Botchu R., Davis E.T., Lindsay M.A., Jones S.W. Synovial tissue from sites of joint pain in knee osteoarthritis patients exhibits a differential phenotype with distinct fibroblast subsets. *EBioMedicine.* 2021;72:103618. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103618

25. Raphael I., Nalawade S., Eagar T.N., Forsthuber T.G. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74(1):5–17. doi: 10.1016/j.cyto.2014.09.011

26. Zhang L., Li Y.G., Li Y.H., Qi L., Liu X.G., Yuan C.Z., Hu N.W., Ma D.X., Li Z.F., Yang Q., Li W., Li J.M. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7(4):e31000. doi: 10.1371/journal.pone.0031000

27. Haynes M.K., Hume E.L., Smith J.B. Phenotypic characterization of inflammatory cells from osteoarthritic synovium and synovial fluids. *Clin. Immunol.* 2002;105(3):315–325. doi: 10.1006/clim.2002.5283

28. Schmitt E., Klein M., Bopp T. Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol.* 2014;35(2):61–68. doi: 10.1016/j.it.2013.10.004

29. Kundu-Raychaudhuri S., Abria C., Raychaudhuri S.P. IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis. *Cytokine.* 2016;79:45–51. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.020

30. Qi C., Shan Y., Wang J., Ding F., Zhao D., Yang T., Jiang Y. Circulating T helper 9 cells and increased serum interleukin-9 levels in patients with knee osteoarthritis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2016;43(5):528–534. doi: 10.1111/1440-1681.12567

31. Kar S., Gupta R., Malhotra R., Sharma V., Farooque K., Kumar V., Chakraborty S., Mitra D.K. Interleukin-9 facilitates osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(19):10397. doi: 10.3390/ijms221910397

32. Игнатенко Т.С., Майлян Э.А., Капанадзе Г.Д. Концентрация отдельных цитокинов в сыворотке крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Крым. ж. эксперим. и клин. мед.* 2021;(2):28–33. doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-28-33

Ignatenko T.S., Maylyan E.A., Kapanadze G.D. Concentrations of several cytokines in blood serum in women with autoimmune thyroiditis. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;(2):28–33. [In Russian]. doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-28-33

33. Zhang L., Li J.M., Liu X.G., Ma D.X., Hu N.W., Li Y.G., Li W., Hu Y., Yu S., Qu X., … Wang G.H. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Immunol*. 2011;31(4):606–614. doi: 10.1007/s10875-011-9540-8

34. Guo S.Y., Ding Y.J., Li L., Zhang T., Zhang Z.Z., Zhang E.S. Correlation of $CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp3^+$ Treg with the recovery of joint function after total knee replacement in rats with osteoarthritis. *Genet. Mol. Res*. 2015;14(3):7290–7296. doi: 10.4238/2015.July.3.4

35. Na H.S., Park J.S., Cho K.H., Kwon J.Y., Choi J., Jhun J., Kim S.J., Park S.H., Cho M.L. Interleukin-1-interleukin-17 signaling axis induces cartilage destruction and promotes experimental osteoarthritis. *Front. Immunol*. 2020;11:730. doi: 10.3389/fimmu.2020.00730

36. Sinkeviciute D., Aspberg A., He Y., Bay-Jensen A.C., Önnerfjord P. Characterization of the interleukin-17 effect on articular cartilage in a translational model: an explorative study. *BMC Rheumatol*. 2020;4:30. doi: 10.1186/s41927-020-00122-x

37. Moradi B., Schnatzer P., Hagmann S., Rosshirt N., Gotterbarm T., Kretzer J.P., Thomsen M., Lorenz H.M., Zeifang F., Tretter T. $CD4^+CD25^+$/highCD-127low/$^-$ regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints-analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis Res. Ther*. 2014;16(2):R97. doi: 10.1186/ar4545

38. Ueno H., Banchereau J., Vinuesa C.G. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. *Nat. Immunol*. 2015;16(2):142–152. doi: 10.1038/ni.3054

39. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu. Rev. Immunol*. 2011;29:621–663. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101400

40. Chu Y., Wang F., Zhou M., Chen L., Lu Y. A preliminary study on the characterization of follicular helper T (Tfh) cells in rheumatoid arthritis synovium. *Acta Histochem*. 2014;116(3):539–543. doi: 10.1016/j.acthis.2013.10.009

41. Shan Y., Qi C., Liu Y., Gao H., Zhao D., Jiang Y. Increased frequency of peripheral blood follicular helper T cells and elevated serum IL-21 levels in patients with knee osteoarthritis. *Mol. Med. Rep*. 2017;15(3):1095–1102. doi: 10.3892/mmr.2017.6132

42. Zhu W., Zhang X., Jiang Y., Liu X., Huang L., Wei Q., Huang Y., Wu W., Gu J. Alterations in peripheral T cell and B cell subsets in patients with os-

teoarthritis. *Clin. Rheumatol*. 2020;39(2):523–532. doi: 10.1007/s10067-019-04768-y

43. Hsieh J.L., Shiau A.L., Lee C.H., Yang S.J., Lee B.O., Jou I.M., Wu C.L., Chen S.H., Shen P.C. CD8+ T cell-induced expression of tissue inhibitor of metalloproteinses-1 exacerbated osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci*. 2013;14(10):19951–19970. doi: 10.3390/ijms141019951

44. Kriegova E., Manukyan G., Mikulkova Z., Gabcova G., Kudelka M., Gajdos P., Gallo J. Gender-related differences observed among immune cells in synovial fluid in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(9):1247–1256. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.016

45. Hsueh M.F., Zhang X., Wellman S.S., Bolognesi M.P., Kraus V.B. Synergistic roles of macrophages and neutrophils in osteoarthritis progression. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):89–99. doi: 10.1002/art.41486

46. Chaney S., Vergara R., Qiryaqoz Z., Suggs K., Akkouch A. The involvement of neutrophils in the pathophysiology and treatment of osteoarthritis. *Biomedicines*. 2022;10(7):1604. doi: 10.3390/biomedicines10071604

47. Майлян Э.А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от полиморфизмов генов *IL-6*, *TNFSF11* и *TNFRSF11B*. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Мед. Фармация*. 2018;41(2):235–244. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-235–244

Maylyan E.A. Cytokine levels in postmenopausal women depending on *IL-6*, *TNFSF11* and *TNFRSF11B* genes polymorphisms. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2018;41(2):235–244. [In Russian]. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-235-244

48. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Мирович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков И.С., Румянцева З.С. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Мед. вестн. Юга России*. 2020;11(2):6–18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18

Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov I.S., Rumyantseva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):6–18. [In Russian]. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18

49. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С., Мирович Е.Д. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани в норме и патологии. *Таврич. мед.-биол. вестн*. 2020;23(1):133–139. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139

Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Nemsadze I.G., Rumyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S., Mirovich E.D. Role of cytokines in bone tissue remodeling in norm and pathology. *Tavricheskiy Mediko-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin*. 2020;23(1):133–139. [In Russian]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139

50. Neve A., Corrado A., Cantatore F.P. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell Tissue Res*. 2011;343(2):289–302. doi: 10.1007/s00441-010-1086-1

51. Fattori V., Amaral F.A., Verri W.A. Jr. Neutrophils and arthritis: Role in disease and pharmacological perspectives. *Pharmacol. Res*. 2016;112:84–98. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.027

52. Wilkinson D.J., Falconer A.M.D., Wright H.L., Lin H., Yamamoto K., Cheung K., Charlton S.H., Arques M.D.C., Janciauskiene S., Refaie R., … Rowan A.D. Matrix metalloproteinase-13 is fully activated by neutrophil elastase and inactivates its serpin inhibitor, alpha-1 antitrypsin: Implications for osteoarthritis. *FEBS J*. 2022;289(1):121–139. doi: 10.1111/febs.16127

53. Wang G., Jing W., Bi Y., Li Y., Ma L., Yang H., Zhang Y. Neutrophil elastase induces chondrocyte apoptosis and facilitates the occurrence of osteoarthritis via caspase signaling pathway. *Front. Pharmacol*. 2021;12:666162. doi: 10.3389/fphar.2021.666162

54. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev*. 2019;4(6):221–229. doi: 10.1302/2058-5241.4.180102

55. Tamassia N., Bianchetto-Aguilera F., Arruda-Silva F., Gardiman E., Gasperini S., Calzetti F., Cassatella M.A. Cytokine production by human neutrophils: Revisiting the "dark side of the moon". *Eur. J. Clin. Invest*. 2018;48 Suppl 2:e12952. doi: 10.1111/eci.12952

56. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I., Bjelica R., Jeleč Ž., Hudetz D., Rod E., Čukelj F., Vrdoljak T., Vidović D., … Primorac D. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208

57. Scanzello C.R. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: Insights from patients and animal models. *J. Orthop. Res*. 2017;35(4):735–739. doi: 10.1002/jor.23471

58. Kasten K.R., Prakash P.S., Unsinger J., Goetzman H.S., England L.G., Cave C.M., Seitz A.P., Mazuski C.N., Zhou T.T., Morre M., … Caldwell C.C. Interleukin-7 (IL-7) treatment accelerates neutrophil recruitment through gamma delta T-cell IL-17 production in a murine model of sepsis. *Infect. Immun*. 2010;78(11):4714–4722. doi: 10.1128/IAI.00456-10

59. Майлян Э.А., Чурилов А.В., Джеломанова Е.С., Лесниченко Д.А. Уровни отдельных цитокинов у женщин с климактерическим синдромом. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии*. 2022;169(1):33–41.

Maylyan E.A., Churilov A.V., Dzhelomanova E.S., Lesnichenko D.A. Levels of several cytokines in

women with menopausal syndrome. *Problemy ekologicheskoy i meditsinskoy genetiki i klinicheskoy immunologii = Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology*. 2022; 169(1):33–41. [In Russian].

60. Майлян Э.А., Чайковская И.В., Соболева А.А., Лесниченко Д.А., Костецкая Н.И. Уровни отдельных цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у женщин в постменопаузе, имеющих хронический генерализованный пародонтит и остеопороз. *Актуал. пробл. мед.* 2021;(44)1:79–91. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-1-79-91

Maylyan E.A., Chaykovskaya I.V., Soboleva A.A., Lesnichenko D.A., Kostetskaya N.I. Levels of several cytokines in serum and oral fluid in postmenopausal women with chronic generalized periodontitis and osteoporosis. *Aktual'nyye problemy meditsiny = Challenges in Modern Medicine*. 2021. 44 (1): 79–91. [In Russian]. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-1-79-91

61. Scanzello C.R., Goldring S.R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249–257. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.012

62. de Luca P., Kouroupis D., Viganò M., Perucca-Orfei C., Kaplan L., Zagra L., de Girolamo L., Correa D., Colombini A. Human diseased articular cartilage contains a mesenchymal stem cell-like population of chondroprogenitors with strong immunomodulatory responses. *J. Clin. Med*. 2019;8(4):423. doi: 10.3390/jcm8040423

63. Hamilton J.L., Nagao M., Levine B.R., Chen D., Olsen B.R., Im H.J. Targeting VEGF and its receptors for the treatment of osteoarthritis and associated pain. *J. Bone. Miner*. *Res.* 2016;31(5):911–924. doi: 10.1002/jbmr.2828

64. de Lange-Brokaar B.J., Kloppenburg M., Andersen S.N., Dorjée A.L., Yusuf E., Herb-van Toorn L., Kroon H.M., Zuurmond A.M., Stojanovic-Susulic V., Bloem J.L., … Ioan-Facsinay A. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(4):664–671. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.011

65. Wang Q., Lepus C.M., Raghu H., Reber L.L., Tsai M.M., Wong H.H., von Kaeppler E., Lingampalli N., Bloom M.S., Hu N., … Robinson W.H. IgE-mediated mast cell activation promotes inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis. *Elife*. 2019;8:e39905. doi: 10.7554/eLife.39905

66. Sousa-Valente J., Calvo L., Vacca V., Simeoli R., Arévalo J.C., Malcangio M. Role of TrkA signalling and mast cells in the initiation of osteoarthritis pain in the monoiodoacetate model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(1):84–94. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.006

67. Enomoto H., Inoki I., Komiya K., Shiomi T., Ikeda E., Obata K., Matsumoto H., Toyama Y., Okada Y. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage. *Am. J. Pathol*. 2003;162(1):171–181. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63808-4

68. Kennedy A., Ng C.T., Biniecka M., Saber T., Taylor C., O'Sullivan J., Veale D.J., Fearon U. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):711–721. doi: 10.1002/art.27287

69. Kim H.R., Lee J.H., Kim K.W., Kim B.M., Lee S.H. The relationship between synovial fluid VEGF and serum leptin with ultrasonographic findings in knee osteoarthritis. *Int. J. Rheum. Dis*. 2016;19(3):233–240. doi: 10.1111/1756-185X.12486

Сведения об авторе:

Федуличев Павел Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5492-0270, e-mail: p.fedulichev@gmail.com

Information about the author:

Pavel N. Fedulichev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5492-0270, e-mail: p.fedulichev@gmail.com

Поступила в редакцию 23.01.2023
Принята к публикации 27.02.2023

Received 23.01.2023
Accepted 27.02.2023

УДК 616-092.9 DOI: 10.18699/SSMJ20230207
Обзор литературы / Review article

Ишемическое прекондиционирование: перспективы применения для коррекции физической работоспособности в военной, экстремальной и спортивной медицине

В.С. Кудряшов[1], И.В. Фатеев[1, 2], А.Е. Ким[2], А.И. Ширяева[1], А.В. Шкарупа[2], А.В. Лемещенко[2]

[1] *Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны России*
195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4

[2] *Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Минобороны России*
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Суть эффекта прекондиционирования состоит в активации срочных защитных механизмов адаптации в результате короткого эпизода слабого неповреждающего гипоксического или ишемического воздействия, способствующего увеличению переносимости последующего отсроченного более тяжелого воздействия гипоксии или ишемии. Цель исследования – проанализировать литературные данные о возможности применения метода дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП) в качестве нефармакологического способа коррекции физической работоспособности. **Материал и методы.** В базах данных Scopus, PubMed и eLibrary осуществлен подбор и анализ современных источников литературы, посвященных вопросам повышения работоспособности человека, в особенности нефармакологическими методами, а также вопросам применения дистантного прекондиционирования для повышения физической работоспособности и механизмов реализации данного эффекта. **Результаты.** Со времени открытия феномена по настоящее время исследователи рассматривали ДИП в основном как способ защиты органов и клеток от ишемического повреждения в клинической практике. В статье представлены данные литературы о применении ДИП в качестве немедикаментозного способа повышения физической работоспособности при однократном и курсовом вариантах использования. Помимо этого в статье акцентировано внимание на мобилизации собственных ресурсов организма через механизмы адаптации к гипоксии, развивающейся при ДИП. **Заключение.** Среди нефармакологических способов повышения физической работоспособности одним из наиболее перспективных, на наш взгляд, является ДИП, который мобилизует собственные ресурсы организма через механизмы адаптации к гипоксии. Преимущество метода, основанного на кратковременном прекращении кровообращения в нижних конечностях и последующей реперфузии, не относится к запрещенным в спорте, не требует использования лекарственных средств и наличия специальной аппаратуры, существенных затрат экономического и организационного ресурса.

Ключевые слова: физическая работоспособность, дистантное ишемическое прекондиционирование, интервальная гипоксическая тренировка, гипоксия, ишемия, механизмы адаптации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Кудряшов В.С., e-mail: Kudrush101@yandex.ru
Для цитирования: Кудряшов В.С., Фатеев И.В., Ким А.Е., Ширяева А.И., Шкарупа А.В., Лемещенко А.В. Ишемическое прекондиционирование: перспективы применения для коррекции физической работоспособности в военной, экстремальной и спортивной медицине. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):74–82. doi: 10.18699/SSMJ20230207

Ischemic preconditioning: prospects of application for the correction of physical performance in military, extreme and sports medicine

V.S. Kudryashov [1], I.V. Fateev [1, 2], A.E. Kim [2], A.I. Shiryaeva [1], A.V. Shkarupa [2], A.V. Lemeshchenko [2]

[1] *State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation 195043, Saint-Petersburg, Lesoparkovaya str., 4*

[2] *Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation 194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6*

Abctract

The essence of the preconditioning effect is the activation of urgent defense mechanisms of adaptation as a result of a short episode of weak, non-damaging hypoxic or ischemic exposure, which contributes to an increase in the tolerance of the subsequent delayed, more severe exposure to hypoxia or ischemia. Aim of the study was to assess the literature data on the possibility of using the method of remote ischemic preconditioning (RIP) as a non-pharmacological method for correcting physical performance. **Material and methods.** In the Scopus, PubMed and eLibrary databases, a selection and analysis of modern literature sources devoted to the issues of increasing human performance, especially by non-pharmacological methods, as well as the use of distant preconditioning to increase physical performance and the mechanisms for implementing this effect, were carried out. **Results.** Since the discovery of the phenomenon until now, researchers have considered RIP, mainly as a way to protect organs and cells from ischemic damage in clinical practice. The article presents the literature data on the use of RIP as a non-drug method for improving physical performance with single and course use cases. In addition, the article focuses on the mobilization of the body's own resources through the mechanisms of adaptation to hypoxia developing during RIP. **Conclusions.** Among the non-pharmacological methods of increasing physical performance, one of the most promising, in our opinion, is RIP that mobilizes the body's own resources through the mechanisms of adaptation to hypoxia. The advantage of the method based on short-term cessation of blood circulation in the lower extremities and subsequent reperfusion does not apply to the ways prohibited in sports, does not require the use of drugs and the availability of special equipment, significant costs of economic and organizational resources.

Key words: physical performance, remote ischemic preconditioning, interval hypoxic training, hypoxia, ischemia, adaptation mechanisms.

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

Correspondence author: Kudryashov V.S., e-mail: Kudrush101@yandex.ru

Citation: Kudryashov V.S., Fateev I.V., Kim A.E., Shiryaeva A.I., Shkarupa A.V., Lemeshchenko A.V. Ischemic preconditioning: prospects of application for the correction of physical performance in military, extreme and sports medicine. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):74–82. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230207

Введение

Двигательная мышечная активность является важным звеном приспособления человека к окружающей среде. Поэтому неудивительно, что в науке давно существует направление по изучению работоспособности человека, под которой подразумевают потенциальную возможность индивида выполнять целесообразную деятельность на заданном уровне эффективности в течение определенного времени [1]. По отношению к решаемой задаче можно выделить максимальную, оптимальную и сниженную работоспособность [2]. Она зависит от внешних условий деятельности и психофизиологических ресурсов индивида [3]. В физиологии труда, военной, экстремальной и спортивной медицине под работоспособностью понимают состояние человека, определяемое возможностью физиологических и психических функций организма, которое характеризует его способность выполнять конкретное количество работы заданного качества за требуемый интервал времени [4]. Кроме того, в научной литературе она часто рассматривается как обобщенная характеристика предельных возможностей организма (максимальная работоспособность) [2].

Несмотря на стремительное развитие технологий автоматических и беспилотных механизмов, физическая работоспособность человека как тема научных исследований не теряет свою актуальность. Данная проблема также тесно сопряжена со спортом высших достижений, ведь результаты спортсменов на международных соревнованиях ярко показывают состояние развития науки и технологий государства, подчеркивают его престиж на международной арене. Цель исследования – оценить литературные данные о возможности применения метода дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП) в качестве нефармакологического способа коррекции физической работоспособности.

Материал и методы

В базах данных Scopus, PubMed и eLibrary осуществлен подбор и анализ современных источников литературы, посвященных вопросам повышения работоспособности человека, в особенности нефармакологическими методами, а также вопросам применения дистантного прекондиционирования для увеличения физической работоспособности и механизмов реализации данного эффекта.

Результаты

В настоящее время в медицине существует пять направлений, с помощью которых можно решить проблему повышения работоспособности: как следствие дополнительной стимуляции организма [2], как улучшение работы функциональных систем организма, повышение его неспецифической резистентности (повышение переносимости нагрузок) [2, 5], как устранение причин ее снижения (торможение процессов утомления) [2, 3], как ускорение процессов восстановления после нагрузок [5] и как адаптация организма к возрастающим физическим нагрузкам [2]. По данным направлениям в настоящее время разработано и продолжает разрабатываться множество способов повышения физической работоспособности. Их можно разделить на два больших вида: фармакологические и нефармакологические.

Применение фармакологических средств является одним из стандартных способов воздействия на организм человека, направленным на изменения его функционального состояния, которые обеспечивают достижение необходимого результата [3]. К настоящему времени изучены особенности влияния большого количества фармакологических препаратов на состояние физической работоспособности [2, 3, 6]. К нефармакологическим средствам повышения работоспособности относятся различные способы, начиная от физиотерапевтических и нейрофизиологических и заканчивая педагогическими и психологическими, при которых воздействием на высшую нервную деятельность человека можно способствовать достижению необходимого результата [5].

Наиболее известным и хорошо изученным методом нефармакологического повышения физической работоспособности является гипоксическая тренировка. Его первооткрывателем принято считать Н.Н. Сиротинина, который впервые выявил признаки адаптации организма к условиям высокогорья [7]. К настоящему времени изучены механизмы как специфического (к гипоксии), так и неспецифического (к другим факторам – гипертермии, гипербарии, динамическим перегрузкам и гипергравитации, интенсивным физическим нагрузкам, стрессу) повышения устойчивости человека к различным экстремальным воздействиям, развивающегося в результате адаптации к гипоксии.

Барокамерная тренировка (гипобарическая гипоксия) и дыхание газовыми смесями с пониженным содержанием кислорода при нормальном атмосферном давлении (нормобарическая гипоксия) используются не только в клинической практике, но и для повышения работоспособности спортсменов, военнослужащих, спасателей и устойчивости летного состава к неблагоприятным факторам полета.

Одним из новых способов осуществления гипоксической тренировки явилось использование газовых смесей в «циклическом» режиме. Этот метод, известный в специальной литературе как «прерывистая, или интервальная, гипоксическая тренировка», предполагает чередование кратковременного вдыхания гипоксической газовой смеси с кратковременным дыханием воздухом с нормальным содержанием кислорода [8]. Интервальный режим гипоксической гипоксии может рассматриваться как наиболее физиологичный, соответствующий закрепленным в фило- и онтогенезе человека механизм компенсации действия факторов среды обитания [4]. Вместе с тем интервальный режим предопределяет более выраженное напряжение регуляторных механизмов кислородтранспортных систем организма вследствие частого чередования гипоксических и нормоксических циклов. Именно такое напряжение механизмов регуляции, достигающее уровня границ диапазона гомеостатического регулирования тренируемых функций и метаболических меха-

низмов, является необходимым условием успешной экстренной адаптации [9].

Также широко применяется используемый еще Н.Н. Сиротининым способ ступенчатой адаптации, который получил на Западе название эффекта прекондиционирования. Под последним понимают активацию срочных защитных механизмов адаптации в результате короткого эпизода слабого [10], неповреждающего гипоксического или ишемического воздействия [10], способствующего увеличению переносимости последующего отсроченного, более тяжелого воздействия гипоксии [11].

В последнее десятилетие учеными в интересах клинической практики активно изучается феномен метаболической адаптации к глубокой ишемии после кратковременных эпизодов снижения или полного прекращения перфузии ткани. Впервые обнаруженный в миокарде феномен ишемического прекондиционирования представляет собой способ повышения толерантности тканей к ишемии, обеспечиваемый короткими циклами ишемии-реперфузии. В 1986 г. C.E. Murry et al. в эксперименте на анестезированных собаках выполнили четыре пятиминутных цикла окклюзии и реперфузии огибающей ветви левой коронарной артерии перед последующей 40-минутной окклюзией этой же ветви. Это воздействие уменьшило объем зоны инфаркта миокарда до 25 % от значений у животных, не подвергавшихся прекондиционированию [12].

В последующем K. Przyklenk et al. в 1993 г. продемонстрировали феномен дистантного ишемического прекондиционирования (ДИП). В эксперименте на собаках был применен тот же протокол ишемии-реперфузии огибающей ветви левой коронарной артерии (четыре пятиминутных цикла). Ключевое отличие состояло в том, что последующая летальная ишемия была смоделирована на интактных отделах миокарда путем шестидесятиминутной окклюзии передней нисходящей коронарной артерии. Размер инфаркта миокарда у животных опытной группы снизился на треть по сравнению с контрольной. Эта работа показала, что триггер развития эффекта прекондиционирования не обязательно должен быть применен непосредственно к сосудистому руслу, кровоснабжающему защищаемую ткань. Было высказано предположение, что ишемическое прекондиционирование может индуцироваться гуморальными факторами, продуцируемыми в участке ишемии и переносимыми током крови по всему организму во время реперфузии [13].

Группа ученых показала, что кратковременная окклюзия брыжеечной или почечной артерии приводит к снижению размера инфаркта миокарда после коронарооккклюзии. Данный эффект был назван дистантным ишемическим прекондиционированием («remote ischemic preconditioning», или «preconditioning at a distance») [14]. Впоследствии представления о дистантном прекондиционировании были расширены применением четырех пятиминутных циклов ишемии-реперфузии к задней конечности, а не к соседнему коронарному сосуду; снижение размера инфаркта более чем на 50 % позволило авторам сделать вывод о том, что локальное гипоксическое воздействие на иной орган (в данном случае – скелетная мышца) также может обеспечивать кардиопротекцию [15]. В совокупности эти работы заложили основу для последующего изучения феномена прекондиционирования. Кроме того, в подавляющем большинстве ранних исследований изучался эффект прекондиционирования в отношении миокарда, в настоящее же время показано наличие положительного протективного эффекта прекондиционирования и на другие органы, включая мозг, почки и печень.

С момента открытия феномена дистантного прекондиционирования ученые рассматривали его как способ защиты органов и клеток от ишемического повреждения [12, 13, 16]. Однако, учитывая то, что ДИП сопровождается усилением кровотока в скелетных мышцах путем вазодилатации [17], снижением скорости истощения АТФ [18], гликогена [16], уменьшением выработки лактата [18], возникло естественное предположение, что ДИП можно использовать для повышения физической работоспособности здорового человека. Впервые с этой целью его применили P.C. de Groot et al. в 2010 г. [10]. Выполнение трех циклов пятиминутного прекращения кровотока в нижних конечностях с последующей пятиминутной реперфузией приводило к повышению максимального потребления кислорода на 3 % и максимальной мощности нагрузки на 1,6 % [10].

Учитывая данные о метаболических изменениях тканей в ответ на ДИП, можно предположить, что в основе повышения физической работоспособности при применении ДИП лежат механизмы, отвечающие за адаптацию организма человека к гипоксии. Адаптация к гипоксии – это эволюционно сформировавшаяся комплексная реакция, протекающая как на системном, так и на клеточном уровне и направленная на запуск механизмов, способствующих сохранению в условиях дефицита кислорода синтеза энергии, необходимой для поддержания энергозависимых процессов, их результатом становится мобилизация дыхательной, сердечно-сосудистой систем, уси-

ление транспорта кислорода, а также активизация внутриклеточных механизмов синтеза АТФ.

Различают две фазы адаптации: срочная и долгосрочная [19]. Фаза срочной адаптации к гипоксии включает в себя развитие неспецифической стресс-реакции (активацию адренергической и гипофизарно-адреналовой систем – стресс-синдром, или «общий адаптационный синдром» по Г. Селье) [9, 11], и мобилизацию специфических для гипоксии срочных компенсаторных реакций (экспрессия специфических белков и генов в ответ на снижение парциального давления кислорода), что в целом обеспечивает формирование срочной защитной реакции организма воздействия [20]. К числу таких ген-ориентированных механизмов повышения устойчивости тканей к гипоксическим (в том числе ишемическим) воздействиям относятся увеличение экспрессии белков теплового шока и гипоксия-индуцибельного транскрипционного фактора (HIF-1α) [5, 21].

Причиной запуска механизмов срочной адаптации является снижение эффективности биологического окисления в условиях гипоксии и, как следствие, уменьшение содержания в тканях АТФ, необходимого для их нормальной жизнедеятельности. Немаловажным компонентом срочной адаптации является активация сигнальных систем. Гипоксия сопровождается выбросом аденозина, NO, опиоидов, брадикинина, HIF-1α и других интермедиатов [11], которые инициируют сигнальные пути, контролируемые различными киназами [22] (фосфатидил-инозитол-3-киназой (PI3K), протеинкиназой C (PKC), митоген-активируемыми протеинкиназами (MAPK) и др.). В результате происходит активация генов, ответственных за транспорт и утилизацию клетками кислорода и субстратов обмена веществ, увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белков, образующих ключевые структуры клетки (например, митохондриальных белков, сократительных белков и др.) [19, 22]. Все это приводит к повышению резистентности организма к гипоксии, которая начинает формироваться с первых минут любого гипоксического воздействия и достигает максимальных значений через 30–45 минут.

В ряде исследований ДИП, выполненное за 5–90 минут до физической нагрузки, способствовало увеличению работоспособности добровольцев на 3,6 % [23], 7,9 % [24] и 15,8 % [25] при тестировании на велоэргометре, повышению максимального потребления кислорода на 2,9 % (при велоэргометрическом тесте) [24], сокращению времени бега на 5 км в среднем на 34 с (повышение скорости бега в среднем с 13,4 до 13,7 км/ч) [26], уменьшению времени прохождения максимального нарастающего плавательного 100-метрового теста на 0,7 с [27], увеличению дальности плавания под водой на 8 % и времени задержки дыхания на 17 % [28].

Срочная адаптация к гипоксии может не закрепляться в клеточной памяти, поэтому резистентность к гипоксии сравнительно быстро снижается, когда организм возвращается в нормоксические условия. В связи с этим возникает необходимость получить от ДИП эффект не только срочной, но и долговременной адаптации. Отсроченная (долговременная) адаптация формируется при многократном или длительном гипоксическом воздействии на организм и характеризуется переходом на новый уровень регуляции кислородного гомеостаза [21]. Она возникает не на основе готовых физиологических механизмов, а на базе вновь сформированных биоэнергетических программ регулирования. При отсроченной адаптации организма энергетический обмен перенастраивается для более эффективного и экономного расходования энергии в состоянии покоя и повышения мощности метаболизма в условиях физической нагрузки. Таким образом, долговременная адаптация сопровождается перестройкой регуляторных механизмов и формированием новых свойств ферментов, позволяющих увеличить эффективность адаптационного процесса [19].

В отличие от срочной адаптации, главным звеном долговременного приспособления к гипоксии является повышение эффективности процессов энергообеспечения клетки. Это достигается благодаря увеличению числа митохондрий и количества крист митохондрий, содержания и активности ферментов тканевого дыхания, эффективности процессов биологического окисления и механизмов анаэробного ресинтеза АТФ в клетках. Показателем развившейся отсроченной адаптации к гипоксии служит формирование механизмов, обеспечивающих оптимизацию кислородтранспортной функции крови, повышение эффективности дыхательной и сердечно-сосудистой систем [20, 21], которое сопровождается снижением температуры тела, потерей веса, увеличением гематокрита, уменьшением скорости дыхания, возрастанием концентрации гемоглобина в результате эритропоэза, повышением сродства гемоглобина к кислороду, изменением кинетических свойств ферментов окислительного метаболизма [29].

Данные механизмы долгосрочной адаптации к гипоксии (равно как и повышение резистентности к физическим нагрузкам) могут развиваться и

при ДИП, принципиально схожем с интервальной гипоксической тренировкой. Так, в исследовании [30] после курсового применения ДИП (в течение 7 суток по одному разу в день на нижних конечностях) регистрировали: при выполнении анаэробного теста на велоэргометре (Wingate-test) – повышение максимальной развиваемой мощности на 11 %, средней мощности на 4,3 % и снижение уровня воспринимаемой усталости на 12,1 % через 24 часа после последнего сеанса ДИП; при выполнении аэробного нагрузочного теста на велоэргометре – увеличение максимального потребления кислорода на 9,5 % через 48 часов и на 12,8 % через 7 дней после последнего сеанса ДИП и повышение максимальной аэробной мощности на 18,5 % к завершению двух суток после курсового воздействия ДИП.

Заключение

Среди нефармакологических способов повышения физической работоспособности одним из наиболее перспективных, на наш взгляд, является ДИП, которое мобилизует собственные ресурсы организма через механизмы адаптации к гипоксии. Преимущество метода, основанного на кратковременном прекращении кровообращения в нижних конечностях и последующей реперфузии, не относится к запрещенным в спорте, не требует использования лекарственных средств и наличия специальной аппаратуры, существенных затрат экономического и организационного ресурса. При этом ДИП можно использовать как для однократного воздействия непосредственно перед выполнением физической нагрузки (активация механизмов экстренной адаптации), так и для курсового, стимулируя долговременную адаптацию [31]. Однако механизмы реализации повышения работоспособности организма после ДИП в настоящее время недостаточно изучены, в связи с чем вопрос о применении данного метода в качестве средства повышения работоспособности остается открытым и требует дальнейших исследований для определения оптимальных режимов, характера и особенностей его практического применения.

Список литературы

1. Загрядский В.П., Егоров А.С. К понятию «работоспособность человека». *Гигиена труда и профессиональные заболевания.* 1971;(4):21–24.

2. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной фармакологии. Т.1. Векторы экстраполяции. М.; СПб.: Айсинг, 2013. 288 с.

3. Фармакология спорта. Киев: Олимпийская литература, 2000. 503 с.

4. Быков В.Н., Ветряков О.В., Анохин А.Г., Халимов Ю.Ш., Фатеев И.В., Калтыгин М.В. Перспективы использования гипоксических тренировок для ускоренной адаптации военнослужащих к условиям высокогорья. *Морская медицина*. 2017; 3(4):7–15. doi: 10.22328/2413-5747-2017-3-4-7-15

5. Новиков В.С., Сороко С.И., Шустов Е.Б. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с.

6. Reents S. Sport and Exercise Pharmacology. Champaign, IL: Human Kinetics, 2000. 360 p.

7. Сиротинин Н.Н. История развития учения о горной болезни. В кн.: *Сб. работ каф. патол. физиол. Казанск. мед. инст.* 1933;(1):85–94.

8. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М.: Медицина, 1988. 352 с.

9. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функций организма при экстремальных воздействиях. СПб.: Наука, 1998. 544 с.

10. de Groot P.C., Thijssen D.H., Sanchez M., Ellenkamp R., Hopman M.T. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010;108(1):141–146. doi: 10.1007/s00421-009-1195-2

11. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. 215 с.

12. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124–1236. doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124

13. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M., Kloner R.A., Whittaker P. Regional ischemic «reconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993;87(3):893–899. doi: 10.1161/01.cir.87.3.893

14. Verdouw P.D., Gho B.C., Koning M.M., Schoemaker R.G., Duncker D.J. Cardioprotection by ischemic and nonischemic myocardial stress and ischemia in remote organs. Implications for the concept of ischemic preconditioning. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996;793:27–42. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb33502.x

15. Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A., Kristiansen S.B., Schmidt M.R., Hoschtitzky J.A., MacAllister R. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning *in vivo*. *Circulation.* 2002;106(23):2881–2883. doi: 10.1161/01.cir.0000043806.51912.9b

16. Lintz J.A., Dalio M.B., Joviliano E.E., Piccinato C.E. Ischemic pre and postconditioning in skeletal muscle injury produced by ischemia and reperfu-

sion in rats. *Acta Circ. Bras*. 2013;28(6):441–446. doi: 10.1590/s0102-86502013000600007.

17. Enko K., Nakamura K., Yunoki K., Miyoshi T., Akagi S., Yoshida M., Sangawa M., Nishii N., Nagase S., … Ito H. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. *J. Physiol. Sci.* 2011;61(6):507–513. doi: 10.1007/s12576-011-0172-9

18. Addison P.D., Neligan P.C., Ashrafpour H., Khan A., Zhong A., Moses M., Forrest C.R., Pang C.Y. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;285(4):1435–1443. doi: 10.1152/ajpheart.00106.2003

19. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2011;(1):3–19.

20. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессоустойчивость человека. СПб.: ВМА, 1999. 86 с.

21. Малышев И.Ю. Стресс-белки в биологии и медицине. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. 176 с.

22. Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Триггерная роль энергетического обмена в каскаде функционально-метаболических нарушений при гипоксии. В кн.: *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты*. М.: Истоки, 2004. 51−83.

23. Crisafulli A., Tangianu F., Tocco F., Concu A., Mameli O., Mulliri G., Caria M.A. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J. Appl. Physiol.* 2011;111(2):530–536. doi: 10.1152/japplphysiol.00266.2011

24. Cruz R.S.D.O., de Aguiar R.A., Turnes T., Pereira K.L., Caputo F. Effects of ischemic preconditioning on maximal constant load cycling performance. *J. Appl. Physiol.* 2015;119(9):961–967. doi: 10.1152/japplphysiol.00498.2015

25. Kido K., Suga T., Tanaka D., Honjo T., Homma T., Fujita S., Hamaoka T., Isaka T. Ischemic preconditioning accelerates muscle deoxygenation dynamics and enhances exercise endurance during the work-to-work test. *Physiol. Rep.* 2015;3(5):123–135. doi: 10.14814/phy2.12395

26. Bailey T.G., Jones H., Gregson W., Atkinson G., Cable N.T., Thijssen D.H. Effect of ischemic preconditioning on lactate accumulation and running performance. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2012;44(11):2084–2089. doi: 10.1249/MSS.0b013e318262cb17

27. Jean-St-Michel E., Manlhiot C., Li J., Tropak M., Michelsen M.M., Schmidt M.R., McCrindle B.W., Wells G.D., Redington A.N. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2011;43(7):1280–1286. doi: 10.1249/MSS.0b013e318206845d

28. Kjeld T., Rasmussen M.R., Jattu T., Nielsen H.B., Secher N.H. Ischemic preconditioning of one forearm enhances static and dynamic apnea. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2014;46(1):151–155. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182a4090a

29. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции. *Биол. мембраны*. 2012;29(4):238.

30. Lindsay A., Petersen C., Blackwell G., Ferguson H., Parker G., Steyn N., Gieseg S.P. The effect of 1 week of repeated ischaemic leg preconditioning on simulated Keirin cycling performance: a randomised trial. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* 2017;3(1):e000229. doi: 10.1136/bmjsem-2017-00022

31. Оковитый С.В., Шустов Е.Б., Болотова В.Ц. Работоспособность. Утомление. Коррекция. М.: КНОРУС, 2019. 330 с.

References

1. Zagryadsky V.P., Egorov A.S. To the concept of “human performance”. *Gigiyena truda i professional’nyye zabolevaniya = Occupational Health and Occupational Diseases.* 1971;(4): 21–24. [In Russian].

2. Karkishchenko N.N., Ujba V.V., Karkishchenko V.N., Shustov E.B. Essays on sports pharmacology. T.1. Extrapolation vectors. Moscow, Saint-Petersburg: Aising, 2013. 288 p. [In Russian].

3. Sports pharmacology. Kiev: Olympic Literature, 2000. 503 p. [In Russian].

4. Bykov V.N., Vetrjakov O.V., Anokhin A.G., Khalimov Yu.Sh., Fateev I.V., Kaltygin M.V. Application potential of hypoxic trainings for the accelerated high altitude adaptation of military personnel. *Morskaya meditsina = Marine Medicine*. 2017;(3-4):7–15. [In Russian]. doi: 10.22328/2413-5747-2017-3-4-7-15

5. Novikov V.S., Soroko S.I., Shustov E.B. Disadaptive states of a person under extreme influences and their correction. Saint-Petersburg: Polytechnic-print, 2018. 548 p. [In Russian].

6. Reents S. Sport and Exercise Pharmacology. Champaign, IL: Human Kinetics, 2000. 360 p.

7. Sirotinin N.N. The history of the development of the doctrine of mountain sickness. In: *Collection of works of the Kazan medical. Institute*. 1933;(1):85–94. [In Russian].

8. Karash Ju.M., Strelkov R.B., Chizhov A.Ja. Normobaric hypoxia in treatment, prevention and rehabilitation. Moscow: Meditsina,1988. 352 p. [In Russian].

9. Novikov V.S., Shustov E.B., Goranchuk V.V. Correction of body functions under extreme influences. St. Petersburg: Science, 1998. 544 p. [In Russian].

10. de Groot P.C., Thijssen D.H., Sanchez M., Ellenkamp R., Hopman M.T. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. *Eur.*

J. Appl. Physiol. 2010;108(1):141–146. doi: 10.1007/s00421-009-1195-2

11. Lukyanova L.D. Signaling mechanisms of hypoxia. Moscow: RAN, 2019. 215 p. [In Russian].

12. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124–1236. doi: 10.1161/01.cir.74.5.1124

13. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M., Kloner R.A., Whittaker P. Regional ischemic «preconditioning» protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation.* 1993;87(3):893–899. doi: 10.1161/01.cir.87.3.893

14. Verdouw P.D., Gho B.C., Koning M.M., Schoemaker R.G., Duncker D.J. Cardioprotection by ischemic and nonischemic myocardial stress and ischemia in remote organs. Implications for the concept of ischemic preconditioning. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996;793:27–42. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb33502.x

15. Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A., Kristiansen S.B., Schmidt M.R., Hoschtitzky J.A., MacAllister R. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning *in vivo*. *Circulation.* 2002;106(23):2881–2883. doi: 10.1161/01.cir.0000043806.51912.9b

16. Lintz J.A., Dalio M.B., Joviliano E.E., Piccinato C.E. Ischemic pre and postconditioning in skeletal muscle injury produced by ischemia and reperfusion in rats. *Acta Circ. Bras*. 2013;28(6):441–446. doi: 10.1590/s0102-86502013000600007

17. Enko K., Nakamura K., Yunoki K., Miyoshi T., Akagi S., Yoshida M., Sangawa M., Nishii N., Nagase S., … Ito H. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. *J. Physiol. Sci.* 2011;61(6):507–513. doi: 10.1007/s12576-011-0172-9

18. Addison P.D., Neligan P.C., Ashrafpour H., Khan A., Zhong A., Moses M., Forrest C.R., Pang C.Y. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;285(4):1435–1443. doi: 10.1152/ajpheart.00106.2003

19. Lukyanova L.D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2011;(1):3–19. [In Russian].

20. Apchel V.Ja., Tsygan V.N. Stress and stress tolerance. Saint-Petersburg: VMA, 1999. 86 p. [In Russian].

21. Malyshev I.Ju. Stress proteins in biology and medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 176 p. [In Russian].

22. Dudchenko A.M., Lukyanova L.D. Trigger role of energy metabolism in the cascade of functional and metabolic disorders during hypoxia. In: *Problems of Hypoxia: Molecular, Physiological and Clinical Aspects.* Moscow: Istoki, 2004. 51−83. [In Russian].

23. Crisafulli A., Tangianu F., Tocco F., Concu A., Mameli O., Mulliri G., Caria M.A. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J. Appl. Physiol.* 2011;111(2):530–536. doi: 10.1152/japplphysiol.00266.2011

24. Cruz R.S.D.O., de Aguiar R.A., Turnes T., Pereira K.L., Caputo F. Effects of ischemic preconditioning on maximal constant load cycling performance. *J. Appl. Physiol.* 2015;119(9):961–967. doi: 10.1152/japplphysiol.00498.2015

25. Kido K., Suga T., Tanaka D., Honjo T., Homma T., Fujita S., Hamaoka T., Isaka T. Ischemic preconditioning accelerates muscle deoxygenation dynamics and enhances exercise endurance during the work-to-work test. *Physiol. Rep.* 2015;3(5):123–135. doi: 10.14814/phy2.12395

26. Bailey T.G., Jones H., Gregson W., Atkinson G., Cable N.T., Thijssen D.H. Effect of ischemic preconditioning on lactate accumulation and running performance. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2012;44(11):2084–2089. doi: 10.1249/MSS.0b013e318262cb17

27. Jean-St-Michel E., Manlhiot C., Li J., Tropak M., Michelsen M.M., Schmidt M.R., McCrindle B.W., Wells G.D., Redington A.N. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2011;43(7):1280–1286. doi: 10.1249/MSS.0b013e318206845d

28. Kjeld T., Rasmussen M.R., Jattu T., Nielsen H.B., Secher N.H. Ischemic preconditioning of one forearm enhances static and dynamic apnea. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2014;46(1):151–155. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182a4090a

29. Lukyanova L.D., Kirova Ju.I., Sukojan G.V. Signal mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in systemic regulation. *Biologicheskie membrany = Biological Membranes*. 2012;29(4):238. [In Russian].

30. Lindsay A., Petersen C., Blackwell G., Ferguson H., Parker G., Steyn N., Gieseg S.P. The effect of 1 week of repeated ischaemic leg preconditioning on simulated Keirin cycling performance: a randomised trial. *BMJ Open Sport. Exerc. Med.* 2017;3(1):e000229. doi: 10.1136/bmjsem-2017-00022

31. Okovity S.V., Shustov E.B., Bolotova V.Ts. Working capacity. Fatigue. Correction. Moscow: KNORUS, 2019. 330 p. [In Russian].

Сведения об авторах:

Кудряшов Владислав Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6494-1350, e-mail: kudrush101@yandex.ru
Фатеев Иван Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4014-3973, e-mail: ivvf@mail.ru
Ким Алексей Евгеньевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4591-2997, e-mail: alexpann@mail.ru
Ширяева Алена Игоревна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9486-7937, e-mail: kudrush101@yandex.ru
Шкарупа Александр Викторович, к.м.н., e-mail: kudrush101@yandex.ru
Лемещенко Алексей Викторович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6786-2332, e-mail: lav_1981@mail.ru

Information about the authors:

Vladislav S. Kudryashov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6494-1350, e-mail: kudrush101@yandex.ru
Ivan V. Fateev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4014-3973, e-mail: ivvf@mail.ru
Aleksey E. Kim, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4591-2997, e-mail: alexpann@mail.ru
Alena I. Shiryaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9486-7937, e-mail: kudrush101@yandex.ru
Aleksandr V. Shkarupa, candidate of medical sciences, e-mail: kudrush101@yandex.ru
Aleksey V. Lemeshchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6786-2332, e-mail: lav_1981@mail.ru

Поступила в редакцию 13.04.2022
После доработки 21.01.2023
Принята к публикации 20.02.2023

Received 13.04.2022
Revision received 21.01.2023
Accepted 20.02.2023

УДК 611.811.019 DOI: 10.18699/SSMJ20230208

Оригинальное исследование / Research article

Сравнительная характеристика размеров матки в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте по данным ультразвукового исследования

А.А. Баландин, А.М. Димидова, И.А. Баландина

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
414099, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26

Резюме

Цель исследования – провести сравнительный анализ линейных размеров матки женщин в первого периода зрелого возраста и старческого возраста по данным УЗИ. **Материал и методы.** В основу работы положены результаты УЗИ 53 женщин с нормальными размерами таза, проходивших обследование в отделении гинекологии ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница» в период с 2021 по 2022 г. Все женщины дали согласие на исследование, которое проводилось по показаниям для исключения вероятной патологии репродуктивной системы. УЗИ заключалось в измерении продольного (длины), поперечного (ширины) и переднезаднего (толщины) размеров матки с помощью трансвагинального доступа. Обследованных разделили на две группы: первая состояла из 27 человек первого периода зрелого возраста (от 22 до 35 лет), вторая – из 26 женщин старческого возраста (от 75 до 88 лет). **Результаты.** При сравнении показателей размеров матки выявлено их статистически значимое уменьшение от первого периода зрелого возраста к старческому: длина матки уменьшается на 54,5 % ($p < 0{,}001$), ширина – на 57,8 % ($p < 0{,}001$), толщина – на 67,8 % ($p < 0{,}001$). Мы полагаем, что данную закономерность можно обосновать наступлением периода постменопаузы и снижением содержания гормонов эстрогенового ряда от репродуктивного возраста к старческому. **Заключение.** Полученные результаты прижизненного сравнительного анализа линейных размеров матки у женщин первого периода зрелого возраста и старческого возраста расширяют научные представления о возрастных особенностях этого органа репродуктивной системы, служат фундаментом для дальнейших исследований и могут быть использованы врачами клинических специальностей, таких как гинекология, геронтология, ультразвуковая диагностика.

Ключевые слова: матка, возраст, морфометрия, УЗИ.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Баландина И.А., e-mail: balandina_ia@mail.ru
Для цитирования: Баландин А.А., Димидова А.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика размеров матки в первом периоде зрелого возраста и старческом возрасте по данным ультразвукового исследования. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):83–88. doi: 10.18699/SSMJ20230208

Comparative characteristics of uterine size in the first period of adulthood and old age according to ultrasound examination

A.A. Balandin, A.M. Dimidova, I.A. Balandina

Perm State Medical University n.a. Academician E.A. Wagner of Minzdrav of Russia
414099, Perm, Petropavlovskaya str., 26

Abstract

The aim of the study was to carry out a comparative analysis of the linear size of the uterus in women during the first period of adulthood and old age according to ultrasound examination data. **Material and methods**. The study was based on the results of ultrasound examination of 53 women with normal pelvic dimensions who were examined at the gynecology department of the Perm Krai Clinical Hospital during the period from 2021 to 2022. All the women

consented to the examination, which was performed according to the indications in order to exclude probable pathology of the reproductive system. The ultrasound examination consisted of measuring the longitudinal (length), transverse (width) and anteroposterior (thickness) dimensions of the uterus using transvaginal access. Women were divided into two groups: the first group consisted of 27 subjects of the first period of mature age (22 to 35 years), the second group included 26 subjects of advanced age (75 to 88 years). **Results**. When comparing the indicators of uterine size, their statistically significant decrease from the first period of adulthood to old age: uterine length decreased by 54.5 % ($p < 0.001$), width – by 57.8 % ($p < 0.001$), thickness – by 67.8 % ($p < 0.001$). We believe that this pattern can be substantiated by the onset of postmenopause and a decrease in estrogenic hormone content from reproductive age to senile age. **Conclusions**. The obtained results of the intravital comparative analysis of the uterus linear dimensions in women of the first period of adulthood and old age expand the scientific ideas about age-related features of this organ of the reproductive system, are the basis for further research and can be used by physicians of clinical specialties such as gynecology, gerontology, ultrasound diagnostics.

Key words: uterus, age, morphometry, ultrasonography.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Balandina I. A., e-mail: balandina_ia@mail.ru
Citation: Balandin A.A., Dimidova A.M., Balandina I.A. Comparative characteristics of uterine size in the first period of adulthood and old age according to ultrasound examination. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):83–88. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230208

Введение

Одной из важных сфер современной медицины является работа с пациентами старческой возрастной группы. За последние несколько лет по причине многих факторов наблюдается рост продолжительности жизни, наиболее значимые из них – усовершенствование медицинского обслуживания, повышение качества питания, изменения условий жизни [1–3]. При учете индивидуальных качеств больного необходимо рассматривать совокупность факторов, в том числе возраст и пол [4]. Как показывает медицинская практика, в последнее время важность возрастных особенностей пациентов подчеркивается большим количеством научных публикаций [5–8]. Население старческой возрастной когорты, в особенности женщины, является очень уязвимой категорией граждан [9, 10].

Предметом нашего исследования стала одна из наиболее важных структур женской репродуктивной системы, полый мышечный орган – матка. Нарушения ее структуры и функции вызывают такие состояние, как бесплодие, потеря беременности либо перинатальные осложнения [11, 12]. Для своевременного распознавания патологии необходимы высокоточные, быстрые и современные методы диагностики. На сегодня одним из ведущих таких методов является УЗИ [13].

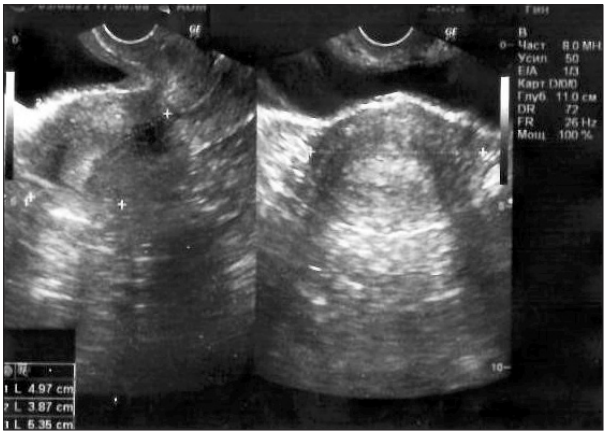
Исследователями уделено пристальное внимание и использовано огромное количество ресурсов для изучения различных патологических состояний половой системы женщин в разном возрасте, изучены вопросы их диагностики и лечения [14–16]. Однако стоит отметить, что крайне мало обращено внимания на возрастные изменения матки как органа. Нам не удалось обнаружить работ, посвященных сравнительному анализу размеров матки у женщин первого периода зрелого возраста и старческого возраста с помощью ультразвуковой диагностики. Именно этот вопрос и лег в основу нашего исследования.

Цель исследования – провести сравнительный анализ линейных размеров матки женщин первого периода зрелого возраста и старческого возраста по данным УЗИ.

Материал и методы

В основу работы положены результаты УЗИ 53 женщин, которые проходили обследование в отделении гинекологии ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая больница» в период с 2021 по 2022 г. Их возраст варьировал от 22 до 35 лет включительно и от 75 до 88 лет включительно. Все женщины дали согласие на исследование, которое проводилось только по показаниям для исключения вероятной патологии репродуктивной системы и с разрешения локального этического комитета Пермского государственного медицинского университета имени ак. Е.А. Вагнера (№ 10 от 27.11.2019).

УЗИ выполняли на аппарате Voluson E10 (GE Healthcare Austria Gmbh & Co OG, Австрия) нативно с помощью внутриполостного объемного конвексного датчика RAB2-5-D (рисунок). Исследование заключалось в измерении продольного (длины), поперечного (ширины) и переднезаднего (толщины) размеров матки с помощью трансвагинального доступа. Продольный и поперечный размеры определяли при продольном сканировании. Продольный размер измеряли



Эхограмма матки женщины 27 лет
Echogram of the uterus of a 27-year-old woman

от наиболее удаленной точки дна тела матки до проекции внутреннего зева, поперечный – на поперечных эхограммах на уровне трубных углов, переднезадний – в средней части тела между наиболее удаленными точками задней и передней стенок. Выборку исследования составили женщины с нормальными размерами таза, без патологий репродуктивной системы, с отсутствием алкогольной или наркотической зависимости, имеющие в анамнезе не более двух беременностей, временной период после последней составил более одного года.

Обследованных разделили на две группы: первая состояла из 27 человек первого периода зрелого возраста (от 22 до 35 лет), вторая – из 26 женщин старческого возраста (от 75 до 88 лет).

Результаты представлены в виде значений средней арифметической величины и стандартной ошибки ($M \pm m$). Параметрический t критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При сравнении показателей размеров матки выявлено их статистически значимое уменьшение от первого периода зрелого возраста к старческому: длина матки уменьшается на 54,5 %, ширина – на 57,8 %, толщина – на 67,8 % (табл.). Мы полагаем, что данную закономерность можно обосновать наступлением периода постменопаузы и снижением гормонов содержания эстрогенового ряда от репродуктивного возраста к старческому [17].

Еще в начале XX в. установлена ключевая роль эстрогена – мощная вазодилатация (расширение просвета артериальных сосудов). В современных научных источниках набралось достаточно данных, показывающих, что эстрогены вызывают увеличение кровотока не только в репродуктивных тканях (особенно в матке), но и в остальных органах человека, при этом наиболее выраженная вазодилатация наблюдается в органах репродуктивной системы [18]. Соответственно, при снижении концентрации эстрогена с возрастом уменьшается и качество кровоснабжения тканей, что ведет к оскудению ее клеточной архитектоники и уменьшению линейных размеров органа. В исследованиях, проведенных на секционном материале, выявлены не только анатомические возрастные изменения, но и тканевая трансформация, которая характеризуется разрастанием соединительной ткани в стенке органа [19, 20]. Стоит отметить момент системности – изменение органа происходит равномерно, с сохранением анатомических пропорций.

Старение – это системный процесс, проходящий не только в каждом органе, но и в каждой его ткани, обусловленный тем, что гормоны эстрогеновой группы выполняют огромное количество функций не только в репродуктивной системе, но и в других тканях, начиная от такой сложноустроенной ткани, как нервная, и заканчивая жировой. Они опосредованно регулируют белково-липидный обмен в тканях, а также ионный состав клеток [21, 22].

Вышеперечисленное подтверждает, что период менопаузы влечет за собой уязвимость женского организма перед воздействием неблагоприятных факторов, что необходимо учитывать врачам клинических специальностей.

Морфометрические характеристики матки у женщин в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте по данным УЗИ, мм (n = 53)

Morphometric characteristics of the uterus in women in the first period of adulthood and old age according to ultrasound examination, mm (n = 53).

Исследуемый размер матки	Первый период зрелого возраста	Старческий возраст	*p*
Длина	52,30 ± 0,50	28,52 ± 0,81	< 0,001
Ширина	39,67 ± 0,18	22,96 ± 0,33	< 0,001
Толщина	50,95 ± 0,39	34,58 ± 0,64	< 0,001

Заключение

Результаты прижизненного сравнительного анализа линейных размеров матки у женщин первого периода зрелого возраста и старческого возраста расширяют научные представления о возрастных особенностях этого органа репродуктивной системы, позволяя получить конкретную картину об их «возрастной норме». Подводя итог, следует заметить, что полученные результаты являются фундаментом для дальнейших исследований и могут быть использованы врачами клинических специальностей, таких как гинекология, геронтология, ультразвуковая диагностика.

Список литературы

1. Coste J., Valderas J.M., Carcaillon-Bentata L. The epidemiology of multimorbidity in France: Variations by gender, age and socioeconomic factors, and implications for surveillance and prevention. *PLoS One.* 2022;17(4):e0265842. doi: 10.1371/journal.pone.0265842

2. Соян Ш.Ч. Продолжительность жизни как индикатор качества жизни населения. *Природные ресурсы, среда и общество.* 2021;3(11):42–46. doi: 10.24412/2658-4441-2021-3-42-46

3. Шашок В.Н. Старение населения как глобальная социально-психологическая проблема. *Учен. зап. Рос. гос. соц. ун-та.* 2009;(11):22–25.

4. Пальцев М. Персонифицированная медицина. *Наука в России.* 2011;(1):12–17.

5. Баландин А.А., Баландина И.А., Панкратов М.К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой. *Успехи геронтол*. 2021;34(3):461–465. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.017

6. Болдуева С.А., Петрова В.Б., Хавинсон В.Х., Самохвалова М.В., Петрова А.И. Проблемы диагностики и лечения транстиретинового амилоидоза с поражением сердца у лиц пожилого возраста: клинический опыт. *Успехи геронтол.* 2019;32(1-2):137–144.

7. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Зырянов И.П. Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах. *Сиб. науч. мед. ж*. 2021;41(2):56–65. doi:10.18699/SSMJ20210208

8. Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. «Хрупкость» у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми пероральными антикоагулянтами. *Сиб. науч. мед. ж*. 2019;39(6):70–76. doi: 10.15372/SSMJ20190609

9. Jasienska G. Costs of reproduction and ageing in the human female. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2020;375(1811):20190615. doi: 10.1098/rstb.2019.0615

10. Mauvais-Jarvis F., Merz N.B., Barnes P.J., Brinton R.D., Carrero J.-J., DeMeo D.L., de Vries G.J., Epperson C.N., Govindan R., Klein S.L., … Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet.* 2020;396(10250):565–582. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0

11. Симовоник А.Н. Особенности строения переходной зоны стенки матки. *Морфология.* 2016;149(3):188–189.

12. Yoshimasa Y., Maruyama T. Bioengineering of the uterus. *Reprod. Sci.* 2021;28(6):1596–1611. doi: 10.1007/s43032-021-00503-8

13. Каган И.И., Чемезов С.В., Железнов Л.М., Ким В.И., Фатеев И.Н., Левошко Л.И., Селиванов В.И., Адегамова А.М., Ишков С.В., Грудкин А.А., Лященко Д.Н. Применение методов прижизненной визуализации (КТ, МРТ, УЗИ) в клинико-анатомических исследованиях. *Клин. анатомия и эксперим. хирургия.* 2002;(2):28–34.

14. Шахабова Х.Р., Палиева Н.В., Петров Ю.А., Чернавский В.В. Воспаление матки и репродуктивные нарушения у женщин. *Главный врач Юга России.* 2022;38(2):17–21.

15. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Пашков В.М. Лейомиома матки в репродуктивном периоде. Стратегия лечения. *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2020;19(1):143–150. doi: 10.20953/1726-1678-2020-1-143-150

16. Балан В.Е., Ермакова Е.И., Тихомирова Е.В., Царькова А.В. Эндометриоз в постменопаузе. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2020;20(1):39–43. doi: 10.17116/rosakush20202001139

17. Velez M.P., Alvarado B.E., Rosendaal N., da Câmara S.M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C.M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2019;26(9):958–965. doi: 10.1097/GME.0000000000001362

18. Bai J., Qi Q.-R., Li Y., Day R., Makhoul J., Magness R.R., Chen D. Estrogen receptors and estrogen-induced uterine vasodilation in pregnancy. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(12):4349. doi: 10.3390/ijms21124349

19. Баландина И.А., Некрасова А.М., Баландин А.А. Морфологические различия ампулы маточной трубы в молодом и старческом возрасте. *Успехи геронтол*. 2021;34(6):857–862. doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006

20. Баландина И.А., Снигирева С.В. Морфометрическая характеристика наружного диаметра воронки маточных труб в разные периоды жизни рожавших женщин. *Сиб. науч. мед. ж*. 2022;42(2):33–38. doi: 10.18699/SSMJ20220205

21. Cornil C.A., Ball G.F., Balthazart J. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogens:

Where do the estrogens come from? *Brain Res*. 2006; 1126(1):2–26. doi: 10.1016/j.brainres.2006.07.098

22. Lowe D.A., Baltgalvis K.A., Greising S.M. Greising. Mechanisms behind estrogens' beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc. Sport Sci. Rev*. 2010;38(2):61–67. doi: 10.1097/JES.0b013e3181d496bc

References

1. Coste J., Valderas J.M., Carcaillon-Bentata L. The epidemiology of multimorbidity in France: Variations by gender, age and socioeconomic factors, and implications for surveillance and prevention. *PLoS One.* 2022;17(4):e0265842. doi: 10.1371/journal.pone.0265842

2. Soyan Sh.Ch. Life expectancy as an indicator of the quality of life of the population. *Prirodnyye resursy, sreda i obshchestvo = Natural resources, environment and society*. 2021;3(11):42–46. [In Russian]. doi: 10.24412/2658-4441-2021-3-42-46

3. Shashok V.N. Population aging as a global social and psychological problem. *Uchenye zapiski Rossiyskogo gosudarstvennogo social'nogo universiteta = Scientific Notes of the Russian State Social University.* 2009;(11):22–25. [In Russian].

4. Pal'tsev M. Personalized medicine. *Nauka v Rossii = Science in Russia*. 2011;(1):12–17. [In Russian].

5. Balandin A.A., Balandina I.A., Pankratov M.K. Effectiveness of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2021; 34(3):461–465. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2021.34.3.017

6. Boldueva S.A., Petrova V.B., Khavinson V.Kh., Samokhvalova M.V., Petrova A.I. Problems of diagnostics and treatment of transtiretinum amyloidosis with destruction of the heart in the elderly: clinical experience. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2019;32(1-2):137–144. [In Russian].

7. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Zyryanov I.P. Percutaneous coronary interventions for ST elevation myocardial infarction in different age groups. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(2):56–65. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210208

8. Gabitova M.A., Krupenin P.M., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. «Fragility» as a predictor of bleedings in elderly patients with atrial fibrillation taking direct oral anticoagulants. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(6):70–76. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190609

9. Jasienska G. Costs of reproduction and ageing in the human female. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2020;375(1811):20190615. doi: 10.1098/rstb.2019.0615.

10. Mauvais-Jarvis F., Merz N.B., Barnes P.J., Brinton R.D., Carrero J.-J., DeMeo D.L., de Vries G.J., Epperson C.N., Govindan R., Klein S.L., … Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet.* 2020;396(10250):565–582. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0.

11. Simovonik A.N. Peculiarities of the stroma of the uterine junctional zone. *Morfologiya = Morphology*. 2016;149(3):188–189. [In Russian].

12. Yoshimasa Y., Maruyama T. Bioengineering of the uterus. *Reprod. Sci.* 2021; 28(6):1596–1611. doi: 10.1007/s43032-021-00503-8

13. Kagan I.I., Chemezov S.V., Zheleznov L.M., Kim V.I., Fateev I.N., Levoshko L.I., Selivanov V.I, Adegamova A.M., Ishkov S.V., Grudkin A.A., Lyashchenko D.N. Application of methods of in vivo imaging (CT, MRI, ultrasound) in clinical and anatomical studies. *Klinicheskaya anatomiya i eksperimental'naya hirurgiya = Clinical Anatomy and Experimental Surgery*. 2002;(2):28–34. [In Russian].

14. Shakhabova Kh.R., Palieva N.V., Petrov Yu.A., Chernavsky V.V. Inflammation of the uterus and reproductive disorders in women. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2022;2(38):17–21. [In Russian].

15. Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Pashkov V.M. Uterine leiomyoma in the reproductive period. A treatment strategy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(1):143–150. [In Russian]. doi: 10.20953/1726-1678-2020-1-143-150

16. Balan V.E., Yermakova E.I., Tikhomirova E.V., Tsar'kova A.V. Postmenopausal endometriosis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(1):39–43. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush20202001139

17. Velez M.P., Alvarado B.E., Rosendaal N., da Câmara S.M., Belanger E., Richardson H., Pirkle C.M. Age at natural menopause and physical functioning in postmenopausal women: the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2019;26(9):958–965. doi: 10.1097/GME.0000000000001362

18. Bai J., Qi Q.-R., Li Y., Day R., Makhoul J., Magness R.R., Chen D. Estrogen receptors and estrogen-induced uterine vasodilation in pregnancy. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(12):4349. doi: 10.3390/ijms21124349

19. Balandina I.A., Nekrasova A.M., Balandin A.A. Morphological differences of the fallopian tube ampoule in young and old age. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2021;34(6):857–862. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006

20. Balandina I.A., Snigireva S.V. Morphometric characteristics of the external diameter of fallopian tube funnel at different periods of life in parous women. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(2):33–38. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220205

21. Cornil C.A., Ball G.F., Balthazart J. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogens: Where do the estrogens come from? *Brain Res*. 2006;1126(1):2–26. doi: 10.1016/j.brainres.2006.07.098

22. Lowe D.A., Baltgalvis K.A., Greising S.M. Mechanisms behind estrogens' beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc. Sport Sci. Rev*. 2010;38(2):61–67. doi: 10.1097/JES.0b013e3181d496bc

Сведения об авторах:

Баландин Анатолий Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru
Димидова Алина Манолисовна, ORCID: 0000-0002-6564-9519, e-mail: alina.nefidova2013@yandex.ru
Баландина Ирина Анатольевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Information about the authors:

Anatolii A. Balandin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3152-8380, e-mail: balandinnauka@mail.ru
Alina M. Dimidova, ORCID: 0000-0002-6564-9519, e-mail: alina.nefidova2013@yandex.ru
Irina A. Balandina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4856-9066, e-mail: balandina_ia@mail.ru

Поступила в редакцию 16.11.2022
После доработки 26.12.2022
Принята к публикации 08.01.2023

Received 16.11.2022
Revision received 26.12.2022
Accepted 08.01.2023

УДК 618.14-006.36 DOI: 10.18699/SSMJ20230209

Оригинальное исследование / Research article

Особенности полиморфизма регуляторных регионов генов матриксных металлопротеиназ *MMP2, MMP3, MMP9* у пациенток с миомой матки

А.В. Шевченко[1], В.Ф. Прокофьев[1], В.И. Коненков[1], Ю.С. Тимофеева[2, 3], Е.Г. Королева[3], И.О. Маринкин[2], С.В. Айдагулова[2]

[1] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2
[2] Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52
[3] Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»
630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1

Резюме

Нарушение регуляции синтеза компонентов внеклеточного матрикса способствует образованию и росту миомы матки. Изменения метаболизма коллагена в соединительной ткани могут быть связаны с полиморфизмом генов матриксных металлопротеиназ (ММР). Цель исследования – анализ ассоциированности регуляторных регионов генов *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) с развитием миомы матки, ее гистологической формой, рядом сопутствующих гинекологических заболеваний. **Материал и методы**. Проведено клиническое исследование 69 женщин (23–54 лет) с диагнозом «миома матки». По данным анамнеза, роды были у 57,9 % пациенток, искусственное прерывание беременности – у 46,4 %, диагностирован эндометриоз у 15,9 % женщин. При гистологическом исследовании в 48,14 % случаев узлы соответствовали фенотипу простой миомы с большой долей фиброзной ткани, в 51,6 % случаев – фенотипу пролиферирующей миомы. Группа сравнения представлена случайной популяционной выборкой женщин Западной Сибири. Обследованы 183 женщины без выраженных гинекологических патологий. Полиморфизм *MMP2-1306 C/T* анализировали методом TaqMan зондов, *MMP3-1171 5A/6A*, *MMP9-1562 C/T* – методом рестриктазного анализа продуктов амплификации. **Результаты.** Частоты генотипов анализируемых генов значимо не различались между группами. Обнаружено уменьшение частоты комплексного генотипа *MMP2-1306CC:MMP3-11715A6A:MMP9-1562CT* у пациенток с миомой матки относительно лиц группы сравнения. При наличии эндометриоза у больных снижена частота гомозиготного генотипа *MMP9-1562CC* и увеличена гетерозиготность относительно женщин без эндометриоза. У рожавших пациенток частота сложного генотипа *MMP2-1306CC:MMP9-1562CT* значительно выше, чем у нерожавших женщин. Выявлены различия между гистологическими вариантами миомы матки по распределению частот комплексных генотипов. **Заключение**. Результаты исследования показывают значимость влияния полиморфизма регуляторных регионов генов *MMP* на развитие и характер течения миомы матки.

Ключевые слова: миома матки, эндометриоз, гистологическая форма миомы, матриксные металлопротеиназы, полиморфизм генов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, тема № 122022800132-1 и Государственного задания ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ на осуществление научных исследований и разработок № 121021700349-8.

Автор для переписки: Шевченко А.В., e-mail: shalla64@mail.ru

Для цитирования: Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Тимофеева Ю.С., Королева Е.Г., Маринкин И.О., Айдагулова С.В. Особенности полиморфизма регуляторных регионов генов матриксных металлопротеиназ *MMP2, MMP3, MMP9* у пациенток с миомой матки. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):89–97. doi: 10.18699/SSMJ20230209

Features of matrix metalloproteinases *MMP2, MMP3, MMP9* genes regulatory region polymorphism in patients with uterine fibroids

A.V. Shevchenko[1], V.F. Prokofiev[1], V.I. Konenkov[1], Yu.S. Timofeeva[2, 3], E.G. Koroleva[3], I.O. Marinkin[2], S.V. Aidagulova[2]

[1] Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova str., 2
[2] Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52
[3] Clinical Hospital "Avicenna" of the group of companies "Mother and Child"
630099, Novosibirsk, Kommunisticheskaya str., 17/1

Abstract

Violation of the extracellular matrix components synthesis regulation contributes to the formation and growth of uterine fibroids (MM). Changes of collagen metabolism in connective tissue may be associated with polymorphism of matrix metalloproteinase (*MMP*) genes. Aim of the study was to analyze of the association of regulatory regions of matrix metalloproteinase genes *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) with the development of uterine myoma, its histological form, several concomitant gynecological diseases. **Material and methods.** The clinical study of 69 patients (23–54 years old) with uterine myoma was conducted. According to the anamnesis, 57.9 % of patients had childbirth, 46.4 % of women had an artificial termination of pregnancy, and 15.9 % of women had endometriosis. In histological examination, in 48.14 % the nodes corresponded to the phenotype of simple fibroids with a large proportion of fibrous tissue, 51.6 % with the phenotype of proliferating fibroids. The comparison group is represented by a random population sample of women from Western Siberia. 183 women without pronounced gynecological pathologies were examined. *MMP2-1306 C/T* polymorphism was analyzed by TaqMan, *MMP3-1171 5A/6A, MMP9-1562 C/T* by restriction fragment length polymorphism method. **Results.** The genotype frequencies of the analyzed genes did not significantly differ between the groups. The complex genotype *MMP2-1306CC:MMP3-11715A6A:MMP9-1562CT* was decreased in women with uterine myoma relative to the persons of the comparison group. In endometriosis patients *MMP9-1562CC* genotype was reduced and heterozygosity was increased relative to patients without endometriosis. The frequency of *MMP2-1306CC:MMP9-1562CT* complex genotype is significantly higher in women who gave birth than in women who did not give birth. Complex genotypes differences between histological variants of uterine myoma were revealed. **Conclusions.** The results of the study show the significance of polymorphism effect of the regulatory regions of the *MMP* genes in the development and nature of the course of uterine myoma.

Key words: uterine myoma, endometriosis, myoma histological form, matrix metalloproteinases, gene polymorphism.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, topic No. 122022800132-1 and the Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia for Research and Development No. 121021700349-8.

Correspondence author: Shevchenko A.V., e-mail: shalla64@mail.ru

Citation: Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Konenkov V.I., Timofeeva Yu.S., Koroleva E.G., Marinkin I.O., Aidagulova S.V. Features of matrix metalloproteinases *MMP2, MMP3, MMP9* genes regulatory region polymorphism in patients with uterine fibroids. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):89–97. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230209

Введение

Миомы матки являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями женской репродуктивной сферы. Считается, что их образованию и росту способствует пролиферация трансформированных гладких миоцитов и нарушение регуляции синтеза компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), что приводит к обильным отложениям коллагена [1, 2]. Миомы содержат на 50 % больше ВКМ, чем миометрий, и могут служить резервуаром для цитокинов, воспалительных и ангиогенных медиаторов и протеаз, продуцируемых измененными клетками [3]. Однако происхождение этого переизбытка ВКМ

до сих пор не ясно, и этиология миом остается предметом дискуссий. Важно отметить, что типы коллагена, их распределение в ВКМ могут различаться и обусловливать резистентность к действию матриксных металлопротеиназ (ММР), ответственных за деградацию ВКМ [4]. ММР являются членами надсемейства цинк-зависимых протеаз, проявляющих специфическую протеолитическую активность в отношении широкого спектра субстратов, локализованных в ВКМ [5]. Выявлена повышенная активность MMP2, MMP3 и MMP9 в тканях миомы по сравнению с окружающим миометрием [2, 6].

Нарушение метаболизма коллагена в соединительной ткани может быть связано с полиморфизмом генов, регулирующих его синтез и формирование ВКМ [7]. Показано, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в промоторных областях генов *MMP2* и *MMP9* приводят к изменению уровня их экспрессии и, таким образом, могут быть связаны с предрасположенностью к различным заболеваниям. Так, минорные SNP *-735 C/T* и *-1306 C/T* гена *MMP2* связаны со снижением активности промотора из-за нарушений элемента, связывающего фактор транскрипции Sp1, а на транскрипционную активность *MMP9* влияет SNP *-1562 C/T* в промоторной области [8]. В промоторе *MMP3* выявлен функциональный полиморфизм (rs3025039), в котором один аллель имеет серию из шести аденозинов (*6A*), а другой – пять повторов (*5A*). При этом промоторы *MMP3*, содержащие аллель *5A*, обладают приблизительно на 50 % более высокой активностью по сравнению с таковыми с аллелем *6A*, поскольку предполагаемый белок-репрессор транскрипции предпочтительно связывается с промотором, содержащим последовательность *6A*, и снижает экспрессию гена [9].

Цель нашего исследования – провести анализ ассоциированности регуляторных регионов генов *MMP2* (rs243865), *MMP3* (rs3025058), *MMP9* (rs3918242) с развитием миомы матки, ее гистологической формой, рядом сопутствующих гинекологических заболеваний.

Материал и методы

Проведено клиническое исследование и хирургическое лечение 69 пациенток в возрасте от 23 до 54 лет (39,72 ± 6,56 года) с диагнозом «миома матки» (D25 по МКБ-10), их описание представлено в табл. 1.

***Таблица 1**. Описание группы пациентов*

***Table 1.** Description of the patient group*

Характеристика клинических наблюдений	Показатель, *n* (%)
Возраст, лет	39,72 ± 6,56 (от 23 до 54)
Миоматозные узлы:	
одиночные	32 (47)
множественные (2–10)	37 (53)
Гистология узла:	
простая миома	33 (48)
клеточная миома	36 (52)
Паритет	40 (57,9)
Искусственное прерывание беременности	32 (46,4)
Спонтанные выкидыши	11 (15,9)
Отсутствие беременности в анамнезе	18 (26,1)
ИМТ > 24,99 кг/м^2	30 (43,5)
Сопутствующие заболевания:	
хронический эндометрит	17 (24,6)
наружный эндометриоз	11 (15,9)
аденомиоз	5 (7,2)
полипы эндометрия	10 (14,5)
гиперплазия эндометрия	6 (8,7)
нарушение менструального цикла по типу полименореи	40 (57,9)
При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия в первую фазу менструального цикла:	
без патологических изменений	35 (50,7)
хронический эндометрит	16 (23,2)
железистый или железисто-фиброзный полип эндометрия	10 (14,5)
сочетанная патология	4 (5,8)
патогистологические признаки гиперплазии эндометрия без атипии	8 (11,6)

В течение трех месяцев до миомэктомии 45 (65,2 %) женщин не использовали гормональные препараты, остальные 24 (34,7 %) пациентки их принимали для купирования боли и меноррагий. Чаще всего для этих целей были назначены агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона или прогестагены (по 9 % случаев), селективный модулятор прогестероновых рецепторов (5 %). Остальные 15 % пациенток самостоятельно выбирали комбинированные оральные контрацептивы, которые не являются показанием для лечения пациенток с миомой матки, поскольку, уменьшая объем кровопотери, не влияют на рост лейомиомы. У пациенток с множественными миоматозными узлами их максимальный диаметр составлял 300 мм, с одиночными – колебался от 40 до 200 мм. При диаметре узла менее 50 мм показанием к оперативному вмешательству была резекция очагов эндометриоза. Группа сравнения представлена случайной популяционной выборкой жительниц Западной Сибири – 183 женщины без миомы матки и других выраженных гинекологических патологий, идентифицирующие себя русскими, сопоставимые по возрасту группе пациенток.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, этическим комитетом Государственной Новосибирской областной клинической больницы (протокол № 3 от 28.11.2013), этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 107 от 31.05.2018). У всех пациентов получено информированное согласие на забор крови, а также на использование данных исследования в научных целях.

Полиморфизм промоторного региона генов *MMP2 -1306 C/T* анализировали методом TaqMan зондов («Синтол», Россия) с помощью ПЦР в реальном времени на амплификаторе «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия), генов *MMP3-1171 5A/6A, MMP9-1562 C/T* – методом рестриктазного анализа продуктов амплификации с использованием пар специфичных праймеров 5’-ggttctccat tcctttgatgggggaaaga-3’, 5’-cttcctggaattcacatcactgcc accact-3’ для *MMP3* и 5’-gcctggcacatagtaggccc-3’, 5’-cttcctagccagccggcatc-3’ для *MMP9.* Продукты амплификации гидролизовали с использованием эндонуклеаз рестрикции Tth111 I и Sph I соответственно («Сибэнзим», Россия). Электрофорез проводили в 2,5%-м агарозном геле. Фрагменты 97+32 пар нуклеотидов (п.н.) соответствовали аллельному варианту дикого типа, 129 п.н. – минорному аллельному варианту для *MMP3*; 435 п.н. – аллельному варианту дикого типа, 247+188 п.н. – минорному аллельному варианту для *MMP9*. Протипировано 69 пациенток с миомой матки по трем полиморфным позициям. В контрольной группе позиция *MMP-2* (rs243865) проанализирована у 147 женщин, *MMP-3* (rs3025058) – у 32, *MMP-9* (rs3918242) – у 183.

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Частоту встречаемости отдельных генотипов и комплексов определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип или комплекс генотипов, к общему числу обследованных в группе. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Нами исследовался полиморфизм регуляторных регионов генов *MMP2-1306 C/T, MMP3-1171 5A/6A, MMP9-1562 C/T* у пациентов с миомой матки. Частоты генотипов в сопоставляемых группах соответствовали равновесию Харди – Вайнберга и значимо не различались между группами (табл. 2). Однако при анализе комплексных генотипов, содержащих одновременно несколько полиморфных локусов, выявлено снижение частоты генотипа *MMP2-1306 CC:MMP3 5A6A-1171:MMP9-1562 CT* у пациенток с миомой матки.

Поскольку миома матки может являться как причиной, так и следствием сопутствующих гинекологических заболеваний, мы рассмотрели особенности распределения частот генотипов в группе пациенток с миомой матки и наличием или отсутствием некоторых сопутствующих гинекологических патологий. Одним из сопутствующих клинических нарушений является развитие у этой группы пациенток эндометриоза. Мы выявили, что у пациенток с миомой матки и наличием эндометриоза статистически значимо снижена частота гомозиготного генотипа дикого типа *MMP9-1562 CC* и, напротив, значительно увеличена гетерозиготность *MMP9-1562 CT* относительно пациенток, эндометриоз у которых не диагностирован (табл. 3).

При другой сопутствующей гинекологической патологии – наличие полипов или гиперплазия эндометрия (22 женщины) – относительно пациенток без данных изменений (43 женщины) по распределению как отдельных генотипов, так

Таблица 2. *Распределение частот генотипов генов ММР у пациенток с миомой матки относительно контрольной группы*

Table 2. *Distribution of genotype frequencies of matrix metalloproteinase genes in patients with uterine fibroids relative to the control group*

Полиморфная позиция	Генотип	Пациентки с миомой матки	Группа сравнения	OR	OR_CI95	P_TMF2
MMP2-1306	*TT*	4 (5,80)	9 (6,12)	0,94	0,28–3,18	1,0000
MMP2-1306	*TC*	27 (39,13)	50 (34,01)	1,25	0,69–2,25	0,5425
MMP2-1306	*CC*	38 (55,07)	88 (59,86)	0,82	0,46–1,46	0,5549
MMP3-1171	*5A5A*	29 (42,03)	73 (49,66)	0,73	0,23–2,29	0,7684
MMP3-1171	*5A6A*	22 (31,88)	32 (21,76)	1,72	0,43–6,78	0,5365
MMP3-1171	*6A6A*	18 (26,09)	42 (28,58)	0,88	0,25–3,17	1,0000
MMP9-1562	*CC*	49 (71,01)	123 (67,21)	1,20	0,65–2,19	0,6496
MMP9-1562	*CT*	18 (26,09)	48 (26,23)	0,99	0,53–1,86	1,0000
MMP9-1562	*TT*	2 (2,90)	12 (6,56)	0,43	0,09–1,95	0,3621
MMP2-1306:MMP3-1171:MMP9-1562	*CC-5A6A-CT*	0 (0,00)	2 (14,29)	0,06	0,01–0,64	0,0267

Примечание: OR – отношение шансов; R_CI95 – 95%-й доверительный интервал для OR; P_TMF2 – значимость различий по двустороннему варианту точного метода Фишера.

и их комплексов различий не выявлено (данные не представлены). Учитывая, что гормональные изменения во время беременности могут влиять на развитие и рост миомы, а процедура искусственного прерывания беременности может травмировать мышечный слой матки, что может также влиять на развитие и рост миомы, мы проанализировали особенности полиморфизма генов *ММР* у этих субгрупп пациенток. Между больными с наличием (32 женщины) и отсутствием абортов (33 женщины) в анамнезе нами не обнаружено значимых различий в распределении частот генотипов анализируемых генов (данные не представлены). Нет различий и в частотах отдельных генотипов у рожавших (40 женщин) и нерожавших (25 женщин). При этом у рожавших пациенток частота сложного генотипа *MMP2-1306 CC:MMP9-1562 CT* значительно превышает частоту аналогичного генотипа в группе нерожавших женщин (OR = 6,12; p = 0,0376).

Таблица 3. *Распределение частот генотипов генов ММР у пациенток с миомой матки с наличием и отсутствием эндометриоза*

Table 3. *Frequency distribution of matrix metalloproteinase genotypes in patients with uterine fibroids with and without endometriosis*

Полиморфная позиция	Генотип	Пациентки с наличием эндометриоза (n = 11)	Пациентки с отсутствием эндометриоза (n = 16)	OR	OR_CI95	P_TMF2
MMP2-1306	*TT*	1 (9,09)	3 (18,75)	0,43	0,04–4,82	0,6239
MMP2-1306	*TC*	5 (45,45)	5 (31,25)	1,83	0,37–8,98	0,6868
MMP2-1306	*CC*	5 (45,45)	8 (50,00)	0,83	0,18–3,88	1,0000
MMP3-1171	*5A5A*	2 (18,18)	5 (31,25)	0,49	0,08–3,15	0,6618
MMP3-1171	*5A6A*	4 (36,36)	7 (43,75)	0,73	0,15–3,55	1,0000
MMP3-1171	*6A6A*	5 (45,45)	4 (25,00)	2,50	0,49–12,89	0,4105
MMP9-1562	*CC*	4 (36,36)	14 (87,50)	0,08	0,01–0,56	0,0115
MMP9-1562	*CT*	6 (54,55)	2 (12,50)	8,40	1,26–56,07	0,0332
MMP9-1562	*TT*	1 (9,09)	0 (0,00)	3,09	0,25–38,32	0,4074

Примечание: OR – отношение шансов, R_CI95 – 95%-й доверительный интервал для OR; P_TMF2 – значимость различий по двустороннему варианту точного метода Фишера.

Выявлены также различия между гистологическими вариантами миомы матки по распределению частот комплексных генотипов: так, при простой форме миомы сложный генотип *MMP2-1306 CC:MMP3-11715A5A:MMP9-1562CC* встречается у каждой четвертой женщины, в то время как при клеточной форме – ни у одной (табл. 4). Однако исследования в данном направлении должны быть продолжены, поскольку данные не укладываются в 95%-й доверительный интервал, причиной чего может быть невысокий объем субгрупп.

Обсуждение

Значительный вклад ММР в образование и развитие злокачественных опухолей показан многими исследователями [5]. Рассматривается и их роль в развитии лейомиомы, поскольку нарушение ремоделирования ВКМ может приводит к неконтролируемой пролиферации тканей миометрия и эндометрия, способствующей развитию патологии [10, 11]. Однако при выявленном изменении уровня ММР в тканях лейомиомы относительно окружающего миометрия, показанным в большинстве исследований [1, 2, 12], данные о значимости функционального полиморфизма генов *MMP* в развитии патологии представлены незначительно и неоднозначны. При анализе полиморфизма гена *MMP1* показано, что лейомиома коррелирует с более высокой распространенностью генотипа *MMP1 1G/1G*. Так, в исследованиях в российской популяции частота генотипа *MMP1 1G/1G* у пациенток с миомой матки была в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. У женщин подгруппы *2G/–* в 52 % случаев длительность заболевания составляла менее 5 лет от момента постановки диагноза, в то время как в подгруппе *1G/1G* длительность заболевания более 10 лет встречалась в 53 % случаев, что свидетельствует о более раннем дебюте у них лейомиомы. Кроме того, у этих пациенток наблюдался медленный рост миомы, независимо от количества узлов [13]. Аналогичные данные подтверждены и в метаанализе ассоциации промоторного полиморфизма *MMP1* гена с риском развития эндометриоза и аденомиоза, при этом не обнаружена связь с полиморфизмом ни *MMP2*, ни *MMP3*, ни *MMP9* [14].

Данные ряда других исследований единичных полиморфных позиций свидетельствуют о том, что полиморфизмы промоторов *MMP1*, *MMP3* и *MMP9* вряд ли связаны с повышенным риском развития лейомиомы матки [15, 16]. Эти данные совпадают с полученными нами данными о том, что отдельные генотипы анализируемых генов у пациенток с миомой матки и женщин

Таблица 4. *Распределение частот генотипов генов ММР у пациенток с простым и клеточным гистологическим типом миомы матки*

Table 4. *Frequency distribution of genotypes of matrix metalloproteinase genes in patients with simple and cellular histological type of uterine fibroids*

Полиморфная позиция	Генотип	Пациентки с клеточной гистологической формой миомы, *n* = 16	Пациентки с простой гистологической формой миомы, *n* = 15	OR	OR_CI95	P_TMF2
MMP2-1306	*TT*	2 (12,50)	2 (13,33)	0,93	0,11–7,59	1,0000
MMP2-1306	*TC*	8 (50,00)	5 (33,33)	2,00	0,47–8,56	0,4725
MMP2-1306	*CC*	6 (37,50)	8 (53,33)	0,53	0,13–2,20	0,4795
MMP3-1171	*5A5A*	2 (12,50)	6 (40,00)	0,21	0,04–1,30	0,1134
MMP3-1171	*5A6A*	8 (50,00)	5 (33,33)	2,00	0,47–8,56	0,4725
MMP3-1171	*6A6A*	6 (37,50)	4 (26,67)	1,65	0,36–7,60	0,7043
MMP9-1562	*CC*	12 (75,00)	10 (66,67)	1,50	0,32–7,14	0,7043
MMP9-1562	*CT*	4 (25,00)	4 (26,67)	0,92	0,18–4,58	1,0000
MMP9-1562	*TT*	0 (0,00)	1 (6,67)	0,44	0,04–5,37	0,4839
MMP2-1306:MMP3-1171:MMP9-1562	*CC-5A5A-CC*	0 (0,00)	4 (26,67)	0,14	0,01–1,37	0,0434

Примечание: OR – отношение шансов; R_CI95 – 95%-й доверительный интервал для OR; P_TMF2 – значимость различий по двустороннему варианту точного метода Фишера.

группы сравнения не различаются. В то же время при сравнении по комплексу полиморфных позиций общей группы с лейомиомой и женщин без данной патологии, а также субгрупп пациенток с наличием и отсутствием родов и пациенток с разным гистологическим типом опухоли такие различия выявлены. Аналогичные данные получены в китайской популяции, где при отсутствии корреляции между отдельными функциональными полиморфизмами и развитием заболевания обнаружены ассоциации с лейомиомой и эндометриозом при анализе гаплотипов генов *MMP1* и *MMP3* [17]. По некоторым данным, лейомиома и эндометриоз не только делят второе и третье место в структуре гинекологической заболеваемости, нередко являясь причиной бесплодия или приводя к полной потере репродуктивных возможностей, но и могут иметь общность патогенеза, будучи стадиями одного процесса [6].

У пациенток с миомой матки при наличии эндометриоза в нашей группе показано уменьшение частоты генотипа *MMP9 CC* и увеличение гетерозиготности, что согласуется с результатами исследования группы европеоидных пациенток с эндометриозом, в котором показано, что наличие аллельного варианта гена *MMP9-1562 T* может свидетельствовать о развитии более тяжелых форм эндометриоза или создавать предпосылки для его прогрессирования [8]. Можно предположить, что генотип *MMP9-1562 CT* может быть связан с повышенным риском эндометриоза из-за локального увеличения транскрипционной активности гена *MMP9* и, соответственно, ферментативной активности его продукта, способствующей инвазии и выживанию эндометриоидных гетеротопий. При этом у азиатских женщин каких-либо ассоциаций полиморфизма в данной позиции с развитием эндометриоза не выявлено, что может быть обусловлено популяционными различиями [18]. Кроме того, ремоделирование ВКМ регулируется совместным действием ММР и их ингибиторов TIMPs, дисбаланс которых может влиять на избыточное накопление компонентов ВКМ в лейомиоме по сравнению с миометрием. Кроме того, накопление и функция ВКМ регулируются факторами роста, цитокинами и стероидными гормонами [10], что требует дальнейшего исследования.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают, что одним из важных параметров изменения активности пролиферации трансформированных миоцитов при миоме матки является состояние ВКМ, во многом определяющееся балансом группы ММР. Активность надсемейства этих цинк-зависимых протеаз зависит от структуры полиморфных участков регуляторных областей генов *MMP*, влияющих на уровень их экспрессии и активность процессов в клетках-продуцентах.

Представленные в настоящем исследовании данные показывают, что наличие доброкачественного опухолевого процесса в матке практически не ассоциировано с полиморфизмом единичных генотипов *MMP2*, *MMP3* и *MMP9*, в отличие от их сочетания в виде единого комбинированного генетического признака *MMP2-1306:MMP3-1171:MMP9-1562*. Можно предположить наличие определенного протективного эффекта этого сочетания генотипов в процессе формирования миомы матки, что подтверждается и представленными данными о его влиянии на гистологическую форму миомы матки.

Важное значение в клинической картине заболевания и прогрессии миомы матки имеет интенсивность развития эндометриоза. Полученные нами данные показывают достоверную ассоциированность развития этого патологического процесса с наличием аллеля *T* в составе полиморфизма гена *MMP9* в позиции *–1562*. Дальнейшее исследование обнаруженной закономерности в более значимых когортах обследованных женщин позволит более уверенно говорить о возможной прогностической значимости выявленного феномена.

Результаты проведенного исследования показывают значимость влияния полиморфизма регуляторных регионов генов *MMP* на развитие и характер течения миомы матки и формирование полигенного характера генетической предрасположенности к развитию этого патологического процесса у значительной части женщин в продуктивном возрасте.

Список литературы / References

1. Onishi K., Zhang J., Blanck J., Singh B. A systematic review of matrix metalloproteinases as potential biomarkers for uterine fibroids. *F&S Reviews*. 2022;3(4):227–241. doi: 10.1016/j.xfnr.2022.07.003

2. Courtoy G.E., Henriet P., Marbaix E., de Codt M., Luyckx M., Donnez J., Dolmans M.M. Matrix metalloproteinase activity correlates with uterine myoma volume reduction after ulipristal acetate treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(4):1566–1573. doi: 10.1210/jc.2017-02295

3. Botía C.P., Camarasa S.C., Baixauli F.R., Sanchez A.C. Uterine fibroids: understanding their origins

to better understand their future treatments. *J. Tumor Res.* 2017;3(3):130. doi: 10.35248/2684-1258.17.3.130

4. Kamel M., Wagih M., Kilic G.S., Diaz-Arrastia C.R., Baraka M.A., Salama S.A. Overhydroxylation of lysine of collagen increases uterine fibroids proliferation: roles of lysyl hydroxylases, lysyl oxidases, and matrix metalloproteinases. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:5316845. doi: 10.1155/2017/5316845

5. Quintero-Fabián S., Arreola R., Becerril-Villanueva E., Torres-Romero J.C., Arana-Argáez V., Lara-Riegos J., Ramírez-Camacho M.A., Alvarez-Sánchez M.E. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Front. Oncol.* 2019;9:1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370

6. Governini L., Marrocco C., Semplici B., Pavone V., Belmonte G., Luisi S., Petraglia F., Luddi A., Piomboni P. Extracellular matrix remodeling and inflammatory pathway in human endometrium: insights from uterine leiomyomas. *Fertil. Steril.* 2021;116(5):1404–1414. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.023

7. Bartnykait A., Savukaityt A., Bekampyte J., Ugenskiene R., Laukaitien D., Korobeinikova E., Gudaitiene J., Juozaityte E. The role of matrix metalloproteinase single-nucleotide polymorphisms in the clinicopathological properties of breast cancer. *Biomedicines*. 2022;10(8):1891. doi: 10.3390/biomedicines10081891

8. Saare M., Lamp M., Kaart T., Karro H., Kadastik U., Metspalu A., Peters M., Salumets A. Polymorphisms in MMP-2 and MMP-9 promoter regions are associated with endometriosis. *Fertil. Steril*. 2010;94(4):1560–1563. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.024

9. Du J.B., Zhang W., Li N., Jiang H., Liu Y., Gao J., Chen S.T., Cong H.L., Wei Y.L. Association study of matrix metalloproteinase 3 5A/6A polymorphism with in-stent restenosis after percutaneous coronary interventions in a Han Chinese population. *J. Int. Med. Res.* 2020;48(1):300060519827145. doi: 10.1177/0300060519827145

10. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum. Reprod. Update. 2018;*24(1):59–85. doi: 10.1093/humupd/dmx032

11. Baptista I., Xia P., Singh B. Matrix metalloproteinases as biomarkers of endometriosis and the role of progesterone receptors. *J. Sci. Techn. Res.* 2019;21(4):16044–16047. doi: 10.26717/BJSTR.2019.21.003636

12. Chazan F.L., Bonetti T.C.S., Gomes M.T.V., Fornazari V.A.V., Gira˜o M.J.B.C., Bonduki C.E. Extracellular matrix metalloproteinase expression in endometrial tissue after arterial embolization of myomas. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e2145. doi: 10.6061/clinics/2021/e2145

13. Ярмолинская М.И., Иващенко Т.Э., Кусевицкая М.Б., Осиновская Н.С. Анализ полиморфизма гена *MMP1* в зависимости от клинических особенностей течения миомы матки. *Пробл. репродукции*. 2020;26(1):73–82. doi: 10.17116/repro20202601173

Yarmolinskaya M.I., Ivashchenko T.E., Kusevitskaya M.B., Osinovskaya N.S. Analysis of *MMP1* gene polymorphism depending on clinical features of uterine myoma. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):73–82. doi: 10.17116/repro20202601173 [In Russian].

14. Zafrakas M., Kotronis K., Papasozomenou P., Eskitzis P., Grimbizis G. Extracellular matrix metalloproteinases in the etiopathogenesis of endometriosis: a systematic review and critical appraisal. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2020;47(2):147–153. doi: 10.31083/j.ceog.2020.02.5140

15. Kononenko N.M. Significance of gene polymorphism in the development of uterus leiomyoma. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;3(1):58–60. doi: 10.29256/v.03.01.2019.escbm01-89

16. Савченко И.Н., Гарбузова В.Ю. Роль однонуклеотидного полиморфизма C-1562T гена матриксной металлопротеиназы-9 в развитии лейомиомы у женщин с патологией шейки матки. *Georgian Med. News*. 2015;239(2):18–22.

Savchenko I.N., Garbuzova V.Yu. Role of single-nucleotide polymorphism C-1562T of the matrix metaloproteinaza-9 gene in the development of leiomyoma in women with cervical pathology. *Georgian Med. News*. 2015;239(2):18–22. [In Russian].

17. Kang S., Wang Y., Zhang J.H., Jin X., Fang S.M., Li Y. Single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinases promoter is associated with susceptibility to endometriosis and adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005;40(9):601–604. [In Chinese].

18. Xin L., Hou Q., Xiong Q.I., Ding X. Association between matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015;3(4):559–565. doi: 10.3892/br.2015.447

Сведения об авторах:

Шевченко Алла Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru
Прокофьев Виктор Федорович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vprok@ngs.ru
Коненков Владимир Иосифович, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com
Тимофеева Юлия Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5379-9296, e-mail: dr.j.timofeeva@yandex.ru
Королева Елена Георгиевна, ORCID: 0000-0002-8522-4382, e-mail: korlex71@mail.ru
Маринкин Игорь Олегович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9409-4823, e-mail: rector@ngmu.ru
Айдагулова Светлана Владимировна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Information about the authors:

Alla V. Shevchenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru
Viktor F. Prokofiev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vprok@ngs.ru
Vladimir I. Konenkov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com
Yulia S. Timofeeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5379-9296, e-mail: dr.j.timofeeva@yandex.ru
Elena G. Koroleva, ORCID: 0000-0002-8522-4382, e-mail: korlex71@mail.ru
Igor' O. Marinkin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9409-4823, e-mail: rector@ngmu.ru
Svetlana V. Aidagulova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.12.2022
После доработки 27.02.2023
Принята к публикации 04.03.2023

Received 21.12.2022
Revision received 27.02.2023
Accepted 04.03.2023

УДК 617-089.844 DOI: 10.18699/SSMJ20230210

Оригинальное исследование / Research article

Анализ вариантов сокращения длительности симультанных операций в пластической хирургии

В.А. Зотов[1, 2], А.С. Сафарова[1, 2], К.О. Попов[1, 2]

[1] *Медицинский центр «UMC»*
630005, г. Новосибирск, ул. Крылова, 49
[2] *Новосибирский государственный университет*
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Главной проблемой симультанных операций является их длительность, которая, как правило, составляет более четырех часов, что превышает допустимые сроки и часто является причиной осложнений в послеоперационном периоде. Цель исследования – оценить эффективность выполнения симультанных операций двумя хирургическими бригадами одномоментно. **Материал и методы**. Объектом исследования явились 24 пациентки в возрасте от 25 до 55 лет, которым одномоментно проведена классическая абдоминопластика с транспозицией пупка и якорная подтяжка груди на имплантатах одной и двумя хирургическими бригадами. Выполнено сравнение длительности оперативных вмешательств по данным наркозных карт, далее проводилась оценка состояния пациентов до операции и на первые сутки в послеоперационном периоде с использованием опросника оценки качества восстановления после анестезии QoR-40 (Quality of recovery 40-item questionnaire). **Результаты и их обсуждение.** Выполнение абдоминопластики симультанно с коррекцией формы и объема молочных желез двумя хирургическими бригадами одномоментно сокращает продолжительность вмешательства в среднем на 27 %, в связи с чем качество восстановления пациентов в послеоперационном периоде значительно выше. Длительное воздействие общей анестезии и другие потенциально опасные интраоперационные условия (например, кровопотеря, гипотензия, гипотермия, инфекции) мешают поддержанию организмом физиологического гомеостаза, таким образом, сокращение времени операции имеет важное значение для снижения частоты осложнений. Чтобы минимизировать время операции в комбинированных случаях абдоминопластики и пластики груди, логично одномоментное задействование двух операционных бригад, что уменьшает общее операционное время до трех часов. **Заключение.** На сегодняшний день одним из основных методов решения проблем, ассоциированных с длительностью сложных симультанных операций, является одномоментная скоординированная работа двух хирургических бригад для максимального сокращения длительности вмешательства и уменьшения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: симультанные операции, сочетанные операции, маммопластика, абдоминопластика, две хирургические бригады, длительность операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сафарова А.С., email: aynursf@yandex.ru

Для цитирования: Зотов В.А., Сафарова А.С., Попов К.О. Анализ вариантов сокращения длительности симультанных операций в пластической хирургии**.** *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):98–102. doi: 10.18699/SSMJ20230210

Analysis of options for reducing the duration of simultaneous operations in plastic surgery

V.A. Zotov[1, 2], A.S. Safarova[1, 2], K.O. Popov[1, 2]

[1] *UMC Medical Center*
630005, Novosibirsk, Krylova str., 49
[2] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogova str., 2

Abstract

The main problem of simultaneous operations is their duration, which, as a rule, is more than 4 hours, which exceeds the allowable time and often causes complications in the postoperative period. Aim of the study was to evaluate the effectiveness of simultaneous operations performed by two surgical teams simultaneously. **Material and methods.** The object of the study was 24 patients aged 25 to 55 years, who simultaneously underwent classical abdominoplasty with navel transposition and anchor breast lift on implants by one and two surgical teams. The evaluation and comparison of the duration of surgical interventions according to the data of anesthesia charts have been carried out. Further, the assessment of the condition of patients before surgery and for 1 day in the postoperative period was carried out using the questionnaire for assessing the quality of recovery after anesthesia (QOR-40, quality of recovery 40-item questionnaire). **Results and discussion.** Performing abdominoplasty simultaneously with the correction of the shape and volume of the mammary glands by two surgical teams simultaneously reduces the duration of the intervention by 27 % on average, and therefore the quality of recovery of patients in the postoperative period is significantly higher. Prolonged exposure to general anesthesia and other potentially dangerous intraoperative conditions (for example, blood loss, hypotension, hypothermia, infections) interfere with the maintenance of physiological homeostasis by the body. And, therefore, reducing the time of surgery is important to reduce the frequency of complications. In order to minimize the operation time in combined cases of abdominoplasty and breast plastic surgery, it is logical to involve two operating teams at the same time, which reduces the total operating time to 3 hours. **Conclusions.** Today one of the main methods of solving problems associated with the duration of complex simultaneous operations is the simultaneous coordinated work of two surgical teams to minimize the duration of intervention and reduce postoperative complications.

Key words: simultaneous operations, combined operations, mammoplasty, abdominoplasty, two surgical teams, duration of the operation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Safarova A.S., email: aynursf@yandex.ru
Citation: Zotov V.A., Safarova A.S., Popov K.O. Analysis of options for reducing the duration of simultaneous operations in plastic surgery. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):98–102. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230210

Введение

Под симультанной операцией понимают параллельное выполнение вмешательств на двух и более анатомических областях, в пластической хирургии их проводят в том случае, когда пациент хочет исправить сразу несколько эстетических недостатков. Данный подход актуален в современном мире, так как очень часто к хирургам обращаются пациентки с комплексными проблемами, в частности, в послеродовом периоде, с желанием решить все возникшие проблемы за один наркоз.

Одной из самых популярных на сегодняшний день комбинированных операций в пластической хирургии является сочетание абдомино- и маммопластики [1]. Симультанные вмешательства довольно трудоемки и вне зависимости от навыков хирурга и скорости выполнения процедуры длятся в среднем не менее четырех часов при выполнении одной хирургической бригадой. Главная проблема длительных сочетанных операций – системный риск, в особенности венозная тромбоэмболия, который возрастает в несколько раз при длительности вмешательств более двух часов. Скоординированный командный подход с участием двух оперирующих хирургических бригад – одна из основных стратегий повышения эффективности и сокращения продолжительности такого типа операций. Этот подход приводит

к сокращению времени операции и пребывания пациентов в больнице, уменьшению количества осложнений и общих денежных затрат пациентов [2].

Цель исследования – изучить эффективность сокращения длительности сочетанных вмешательств, выполненных двумя хирургическими бригадами, у пациентов с эстетической деформацией передней брюшной стенки и деформацией молочных желез.

Материал и методы

Объектом исследования явились 24 пациентки в возрасте от 25 до 55 лет со схожей клинической картиной и следующими проблемами: птоз мягких тканей передней брюшной стенки 3-й степени и гипоплазия, птоз молочных желез 2-й степени. Всем участницам исследования проведены одномоментно классическая абдоминопластика с транспозицией пупка в сочетании с якорной мастопексией на имплантатах. Пациентки были разделены на две группы: группа 1 – 14 женщин (58 %), у которых операция была выполнена одной хирургической бригадой, и группа 2 – 10 женщин (42 %), у которых операция проведена одномоментно двумя оперирующими бригадами.

Критерии включения: эстетическая деформация передней брюшной стенки – птоз мягких тканей 3-й степени в сочетании с деформацией молочных желез – гипоплазия, птоз 2-й степени; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие противопоказаний для проведения операции, мужской пол, беременность, отказ пациента.

Сравнивалась длительность оперативных вмешательств по данным наркозных карт. Проводилась оценка состояния пациентов до операции и в раннем послеоперационном периоде (через 2 часа после окончания операции) с использованием опросника оценки качества восстановления после анестезии QoR-40 (Quality of recovery 40-item questionnaire), в структуру которого включены различные аспекты, связанные с восстановлением пациента после анестезии. Опросник состоит из 40 вопросов, которые распределены по пяти шкалам: физический комфорт, эмоциональное состояние, способность к самообслуживанию, болевой синдром, психологическая поддержка. Итоговые баллы QoR-40 варьируют от 40 (крайне низкое качество восстановления) до 200 (отличное качество восстановления).

Данные представлены в виде количества наблюдений, медианы (Me), межквартильного интервала (Q_1–Q_3), диапазона и процентных долей. При сравнении показателей в несвязанных группах больных применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Медиана длительности операционного времени в первой группе пациентов, где операцию выполняла одна хирургическая бригада, составила 307,5 минуты (диапазон 270–360 минут), тогда как во второй группе – 227,5 минуты (диапазон 210–240 минут), так как операцию одномоментно выполняли две хирургические бригады ($p < 0,05$). Оценка состояния пациенток с помощью опросника QoR-40 показала, что качество восстановления во второй группе лучше, чем в первой (таблица).

Таким образом симультанное выполнение абдоминопластики и якорной подтяжки молочных желез на имплантатах двумя хирургическими бригадами сокращает продолжительность вмешательства на 27 %, что может быть значимым фактором при оценке тяжести состояния пациента в раннем послеоперационном периоде, а также оценке рисков тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Обсуждение

Количество одномоментно проводимых симультанных операций зависит от уровня сложности планируемых вмешательств, наличия противопоказаний, хронических заболеваний пациентов, но обычно их количество варьирует от 2 до 5 [1]. В настоящее время широко распространено одномоментное выполнение ряда операций: абдоминопластика чаще всего сочетается с хирургией молочной железы, особенно для женщин в послеродовом периоде; для мужчин с гинекомастией или для мужчин и женщин, которые значительно похудели с помощью диет или бариатрической хирургии. Абдоминопластика также часто выполняется одновременно с липосакцией, вклю-

Количество баллов по шкале QoR-40 до и после операции в первой и второй группе, Me (Q_1–Q_3)

The points on the QoR-40 scale before and after surgery in the first and second groups, Me (Q_1–Q_3)

	Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 10)
До операции	177 (180–170)	179 (18–173)
После операции	112 (115–107)	149 (150−144) *

* Отличие от величины соответствующего показателя первой группы статистически значимо при $p < 0,05$.

чая контурную пластику спины, талии, верхних и нижних конечностей. Помимо эстетических процедур абдоминопластика также может сочетаться с внутрибрюшными процедурами, такими как герниопластика и гинекологические операции [2, 3].

Все комбинированные эстетические процедуры потенциально длительны. Успешное завершение одноэтапной абдоминопластики и операции на груди требует одновременной оптимизации всех этапов процесса, включая отбор пациентов, периоперационную подготовку, нюансы хода вмешательства и послеоперационный период [4].

Продолжительность операции – это единственная переменная, которая легко поддается количественной оценке и применима в исследованиях, изучающих безопасность сочетания нескольких операций. Точное значение этого показателя не совсем понятно: с точки зрения результатов неясно, предпочтительнее ли одна 4-часовая процедура или две 2-часовые [5, 6]. Однако мы знаем, что длительное воздействие общей анестезии и другие потенциально опасные интраоперационные условия (например, кровопотеря, гипотензия, гипотермия, инфекции) мешают поддержанию организмом физиологического гомеостаза. Должен быть обеспечен тщательный гемостаз, чтобы свести к минимуму физиологические последствия продолжающейся кровопотери при длительных оперативных вмешательствах [5]. Поддержание нормотензии и бдительность при распознавании и лечении послеоперационной гипертензии могут уменьшить вероятность возникновения послеоперационных гематом. Большое внимание также следует уделять поддержанию нормотермии: низкая интраоперационная температура тела связана с повышенной кровопотерей, более частым образованием сером, более высокими показателями сердечной заболеваемости в послеоперационном периоде, а также более частыми инфекционными осложнениями [7].

Логично, что факторы, способствующие неблагоприятным исходам, с увеличением длительности вмешательства приобретают все большее значение, поскольку гомеостаз все больше подвергается угрозе. И, следовательно, минимизация времени операции имеет важное значение для снижения частоты осложнений. Чтобы уменьшить время операции в комбинированных случаях абдоминопластики и пластики груди, логично одномоментное задействование двух операционных бригад, что уменьшает общее операционное время до трех часов.

Интуитивно ясно, что для сведения к минимуму дестабилизации гомеостаза желательно более короткое время операции, но точные рекомендации относительно верхних пределов продолжительности операции труднодостижимы. W.S. Howland и O. Schweizer отметили увеличение сердечно-сосудистых, легочных и почечных осложнений через 6 часов [8], тогда как G. Gravante et al. сообщили о связи между временем операции более 140 минут и возникновением легочной эмболии в серии процедур липосакции [9]. В исследовании A. Rambachan et al. проведен анализ 15000 операций за 5 лет и продемонстрировано, что после 4,5 часа пребывания в операционной частота хирургических, медицинских и общих осложнений резко возрастает [10].

Первоначально целью комбинированной хирургии являлись обеспечение безопасности и минимизация местных осложнений. Но когда длительность оперативных вмешательств стала превышать 3–4 часа, остро встал вопрос о системных осложнениях, в первую очередь таких, как тромбоз глубоких вен [11]. Общепризнанно, что абдоминопластика имеет повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с другими пластическими операциями. В недавнем обзоре литературы с комбинированным статистическим анализом сообщалось о частоте ВТЭ только при абдоминопластике на уровне 0,34 %, или 1 на 3000 процедур [12]. Время, добавляемое к абдоминопластике за счет одновременного выполнения операции на груди, может увеличить риск венозной тромбоэмболии, который, в свою очередь, может варьировать в зависимости от сложности операции на груди.

Так почему же именно абдоминопластика сопряжена с таким высоким риском тромбоэмболических осложнений? Во-первых, считается, что интраоперационное позиционирование пациентов сопровождается венозным застоем и нарушает венозный отток от нижних конечностей во время операции. Кроме того, ушивание диастаза прямых мышц живота может привести к уменьшению венозного возврата в результате увеличения внутрибрюшного давления [3, 11]. Во-вторых, пациенты после абдоминопластики испытывают трудности с ранней мобилизацией в большей степени, чем больные после других пластических операций, а также им приходится сталкиваться с относительно более длительным временем оперативного вмешательства, что еще больше увеличивает риск венозной тромбоэмболии [13]. Следует также отметить, что люди, перенесшие абдоминопластику, имеют сложности с контролем веса, что является дополнительным фактором риска. Соответственно, при одномоментном выполнении абдоминопластики с другими вмешательствами риск ВТЭ увеличивается в несколько раз.

Заключение

В настоящее время очень часто встречается комбинированное выполнение пластических операций, в частности абдоминопластики и пластики груди. Такое сочетание получило название «преображение мамы», поскольку эти области тела часто подвергаются наиболее заметным деформациям после беременности. При выполнении такого рода вмешательств для обеспечения максимальной безопасности очень важно учитывать, помимо всех местных и системных факторов, длительность операции. Главной проблемой является системный риск, в особенности венозная тромбоэмболия, который возрастает в несколько раз при длительном течении операции. Одним из основных методов решения этой проблемы на сегодняшний день является симультанное выполнение комбинированных операций двумя хирургическими бригадами для максимального сокращения длительности вмешательства и минимизации послеоперационных осложнений.

Список литературы / References

1. Shermak M.A. Abdominoplasty with combined surgery. *Clin. Plast. Surg*. 2020;47(3):365–377. doi: 10.1016/j.cps.2020.02.001

2. Gupta V., Yeslev M., Winocour J., Bamba R., Rodriguez-Feo C., Grotting J.C., Higdon K.K. Aesthetic breast surgery and concomitant procedures: incidence and risk factors for major complications in 73,608 cases. *Aesthet. Surg. J*. 2017;37(5):515–527. doi: 10.1093/asj/sjw238

3. Gutowski K.A. Evidence-based medicine: abdominoplasty. *Plast. Reconstr. Surg*. 2018;141(2):286e-299e. doi: 10.1097/PRS.0000000000004232

4. Montrief T., Bornstein K., Ramzy M., Koyfman A., Long B.J. Plastic surgery complications: a review for emergency clinicians. *West. J. Emerg. Med*. 2020;21(6):179–189. doi: 10.5811/WESTJEM.2020.6.46415

5. Qiu C.S., Jordan S.W., Dorfman R.G., Vu M.M., Alghoul M.S., Kim J.Y.S. Surgical duration impacts venous thromboembolism risk in microsurgical breast reconstruction. *J. Reconstr. Microsurg*. 2018;34(1):47–58. doi: 10.1055/s-0037-1606339

6. Mittal P., Heuft T., Richter D.F., Wiedner M. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis after abdominoplasty and liposuction: a review of the literature. *Aesthet. Surg. J*. 2020;44(2):473–482. doi: 10.1007/s00266-019-01576-2

7. Redi U., Marruzzo G., Codolin L., Chistolini A., Tarallo M., Marcasciano M., Torto F.L., Grippaudo F.R., Casella D., Ribuffo D. Venous thromboembolism prophylaxis in plastic surgery: state of the art and our approach. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25(21):6603–6612. doi: 10.26355/eurrev_202111_27103

8. Howland W.S., Schweizer O. Complications associated with prolonged operation and anesthesia. *Clin. Anesth.* 1972;9:1–7.

9. Gravante G., Araco A., Sorge R., Araco F., Nicoli F., Caruso R., Langiano N., Cervelli V. Pulmonary embolism after combined abdominoplasty and flank liposuction: A correlation with the amount of fat removed. *Ann. Plast. Surg.* 2008;60:604–608.

10. Rambachan A., Mioton L.M., Saha S., Fine N., Dumanian G., Kim J.Y.S. Increased operative time is associated with higher complication rates in plastic surgery patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2013;132:103.

11. Sforza M., Husein R., Saghir R., Saghir N., Okhiria R., Okhiria T., Sidhu M., Zaccheddu R. Deep vein thrombosis (DVT) and abdominoplasty: a holistic 8-point protocol-based approach to prevent DVT. *Aesthet. Surg. J*. 2021;41(10):NP1310-NP1320. doi: 10.1093/asj/sjab011

12. Kraft C.T., Janis J.E. Deep venous thrombosis prophylaxis. *Clin. Plast. Surg.* 2020;47(3):409–414. doi: 10.1016/j.cps.2020.03.002

13. Keyes G.R., Singer R., Iverson R.E., Nahai F. Incidence and predictors of venous thromboembolism in abdominoplasty. *Aesthet. Surg. J*. 2018;38(2):162–173. doi: 10.1093/asj/sjx154

Сведения об авторах:

Зотов Вадим Александрович, д.м.н., проф., e-mail: profzotov@mail.ru
Сафарова Айнур Сафар-кызы, ORCID: 000-0002-1522-3827, e-mail: aynursf@yandex.ru
Попов Константин Одисеевич, e-mail: konstantinpopov92@mail.ru

Information about the authors:

Vadim A. Zotov, doctor of medical sciences, professor, e-mail: profzotov@mail.ru
Aynur S. Safarova, ORCID: 000-0002-1522-3827, e-mail: aynursf@yandex.ru
Konstantin O. Popov, e-mail: konstantinpopov92@mail.ru

Поступила в редакцию 17.11.2022
Принята к публикации 09.01.2023

Received 17.11.2022
Accepted 09.01.2023

УДК 616.27-002 DOI: 10.18699/SSMJ20230211
Оригинальное исследование / Research article

Пневмомедиастинум как предиктор негативного прогноза у больных коронавирусной пневмонией

Ю.С. Кузнецов[1], В.М. Дурлештер[1, 2], В.А. Пшуков[1, 2], В.В. Маркин[1], А.А. Крячко[1, 2], С.В. Щупляк[1], Д.С. Мурашко[1, 2], В.А. Рудько[1]

[1] Краевая клиническая больница № 2 Минздрава Краснодарского края
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6
[2] Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Резюме

Цель работы – анализ течения коронавирусной пневмонии у больных с пневмомедиастинумом. **Материал и методы**. В исследование включены 139 пациентов, у 71 из которых на фоне коронавирусной пневмонии развился спонтанный пневмомедиастинум. Выполнены анализ и сравнение лабораторных, клинических и рентгенологических данных. **Результаты**. Выявлена взаимосвязь между тяжестью вирусной пневмонии (3–4-я степень тяжести по данным компьютерной томографии) и пневмомедиастинума. Установлено, что спонтанная эмфизема средостения у больных COVID-19 значимо чаще приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и способна выступать предиктором негативного прогноза исхода заболевания. **Заключение**. Пневмомедиастинум у больных вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, выступает предиктором тяжелого течения заболевания и неблагоприятного прогноза. При нарастании спонтанной эмфиземы средостения без пневмоторакса рекомендуется выполнять по показаниям медиастинотомию по Разумовскому, а в случае наличия клинически значимого сопутствующего пневмоторакса – дренирование плевральной полости.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, пневмомедиастинум, неблагоприятный прогноз, коморбидность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Кузнецов Ю.С., e-mail: kuznecoyura@yandex.ru
Для цитирования: Кузнецов Ю.С., Дурлештер В.М., Пшуков В.А., Маркин В.В., Крячко А.А., Щупляк С.В., Мурашко Д.С., Рудько В.А. Пневмомедиастинум как предиктор негативного прогноза у больных коронавирусной пневмонией. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):103–108. doi: 10.18699/SSMJ20230211

Pneumomediastinum as a predictor of negative prognosis in patients with coronavirus pneumonia

Yu.S. Kuznetsov[1], V.M. Durleshter[1, 2], V.A. Pshukov[1, 2], V.V. Markin[1], A.A. Kryachko[1, 2], S.V. Shchyplyak[1], D.S. Murashko[1, 2], V.A. Rudko[1]

[1] Regional Clinical Hospital No. 2 of Minzdrav of Krasnodar Territory
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6
[2] Kuban State Medical University of Minzdrav of Russia
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str.,4

Abstract

Aim of the study was to analyze the course of coronavirus pneumonia in patients with pneumomediastinum. **Material and methods.** The study included 139 patients, 71 of whom developed spontaneous pneumomediastinum against the background of coronavirus pneumonia. Laboratory, clinical and radiological data were analyzed and compared. **Results.** The relationship between the severity of viral pneumonia (3rd–4th degree of severity according to MSCT) and pneumomediastinum was revealed. It was found that spontaneous mediastinal emphysema in patients with COVID-19

significantly more often leads to the development of acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure and can be a predictor of negative prognosis of the disease outcome. **Conclusions.** Pneumomediastinum in patients with viral pneumonia caused by a new coronavirus infection is a predictor of severe disease and poor prognosis. With an increase in spontaneous mediastinal emphysema without pneumothorax, it is recommended to perform mediastinotomy according to Razumovsky's indications, and in case of clinically significant concomitant pneumothorax – drainage and revision of the mediastinum.

Key words: COVID-19, pneumonia, pneumomediastinum, unfavorable prognosis, drainage, comorbid conditions.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author: Kuznetsov Yu.S., e-mail: kuznecoyura@yandex.ru.
Citation: Kuznetsov Yu.S., Durleshter V.M., Pshukov V.A., Markin V.V., Kryachko A.A., Shchyplyak S.V., Murashko D.S., Rudko V.A. Pneumomediastinum as a predictor of negative prognosis in patients with coronavirus pneumonia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):103–108. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230211

Введение

ВОЗ 11 марта 2020 г. объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а уже по состоянию на 12 мая 2020 г. зарегистрировано 4 058 252 подтвержденных случая заражения вирусом SARS-CoV-2, в том числе 281 736 случаев смерти [1]. В период пандемии пациенты с вирусной пневмонией, вызванной COVID-19, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляют основную категорию больных. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) развивается у 80–90 % госпитализированных в ОРИТ и выступает показателем тяжести течения вирусной пневмонии [2].

В апреле 2020 г. J. Wang et al. впервые описали случай летального исхода у пациента с COVID-19 и эмфиземой средостения, отметив, что наличие спонтанной эмфиземы средостения (СЭС) может указывать на неблагоприятный прогноз исхода заболевания [3]. Позднее V. Mohan et al. представили еще один случай СЭС, при котором развитие пневмомедиастинума потребовало выполнения дополнительных диагностических мероприятий [4]. Точные патогенетические механизмы развития пневмомедиастинума у больных вирусной пневмонией неизвестны, однако предполагаемой причиной является так называемый эффект Маклина. В его основе лежит характерное для ОРДС инициированное вирусной инфекцией диффузное альвеолярное повреждение (разрыв альвеол за счет повышения внутриальвеолярного давления и последующая циркуляция альвеолярного воздуха по направлению к средостению через бронховаскулярные оболочки) [5].

В настоящее время в международных клинических рекомендациях отсутствуют таковые по ведению пациентов с пневмомедиастинумом и COVID-19. Однако появляется все больше работ, посвященных разработке единого лечебно-диагностического алгоритма к лечению больных с COVID-19 и такими осложнениями, как эмфизема средостения, пневматоцеле и пневмоторакс [6, 7]. Так, в работе A. Sihoe et al. рекомендуется следовать принципам безопасной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при коронавирусной пневмонии с целью профилактики СЭС [8], т.е. обеспечивать поддержание безопасных объемных показателей (4–8 мл/кг) и давления плато менее 30 см вод. ст. Авторами не описывается хирургическое вмешательство как способ коррекции пневмомедиастинума, однако при развитии пневмоторакса рекомендуется рассмотреть вариант дренирования плевральных полостей [6].

Цель исследования – анализ течения коронавирусной пневмонии у больных с пневмомедиастинумом.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное продольное нерандомизированное исследование данных историй болезни, результатов лечения, особенностей госпитального периода больных коронавирусной пневмонией с СЭС в период с 08.05.2020 по 01.06.2021, проходивших лечение в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Диагноз подтвержден при компьютерной томографии (КТ). Критерий включения в исследование: возраст от 58 до 85 лет, наличие коронавирусной пневмонии, необходимость высокопоточной оксигенации или ИВЛ, тяжелая дыхательная недостаточность и поражение паренхимы легких (соответствует 3–4-й степени тяжести по результатам КТ). Критерии исключения из исследования: возраст более 85 лет, наличие соматических заболеваний в состоянии декомпенсации, онкологических заболеваний, объемных образований в легких, отсутствие возможности получения информации о преды-

дущих операциях. В общей сложности проанализированы результаты лечения 139 пациентов (женщины и мужчины, средний возраст 62 года). В основную группу вошел 71 больной коронавирусной пневмонией и пневмомедиастинумом (группа 1), в группу сравнения – 68 человек с коронавирусной пневмонией без признаков СЭС (группа 2).

Лечение проводили по единому протоколу 6-й версии методических рекомендаций от 28.04.2022. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение письменного информированного согласия.

Всем пациентам выполнялись КТ органов грудной клетки, а также ряд лабораторных исследований: клинический и биохимический анализ крови (особое внимание уделялось анализу крови на содержание С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина, подсчету лейкоцитарного индекса), коагулограмма. У пациентов основной группы при обследовании по шкале mMRC определялась степень одышки по шкале Борга, оценивающей переносимость физической нагрузки до лечения.

Учитывали наличие коморбидных состояний, для постановки диагноза ОРДС использовали Берлинские дефиниции, для выявления синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) – шкалу ISTH, острого почечного повреждения – критерии RIFLE. По шкале SOFA определяли тяжесть состояния пациентов и прогноз [9]. Эффективность лечебных мероприятий оценивали по динамике выраженности клинических симптомов на основании данных клинико-лабораторного обследования.

Для оценки соответствия анализируемых параметров закону нормального распределения использовали критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки, которые соответствовали нормальному распределению, представляли в виде «среднее значение ± стандартное отклонение». При распределении, отличном от нормального, данные представлены нами в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). С помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна – Уитни определяли статистическую значимость различий между группами. Номинальные данные представлены в виде относительных частот (n, %), для их сравнения использовали критерий χ^2. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты

По возрасту и частоте сопутствующих заболеваний группы не различались (таблица). Большая часть больных представлена лицами мужского пола – 110 (79,1 %), женщин было 29 (20,9 %). На 7-е сутки в основной группе по сравнению с группой 2 был статистически значимо выше уровень СРБ (соответственно 130 ± 11,9 и 97 ±

Сравнительная клиническая характеристика и сопутствующие заболевания пациентов

Comparative clinical characteristics and concomitant diseases of patients

Значение	Основная группа (n = 71)	Группа сравнения (n = 68)	Уровень значимости различий
Пол, мужчин/женщин	56/15	54/14	0,938
Возраст, лет	58,5 ± 8,7	59,2 ± 8,2	0,625
Одышка до лечения, баллов			
шкала mMRC	3 [3; 4]	2 [2; 3]	< 0,001
шкала Борга	4 [3; 5]	2 [2; 3]	< 0,001
шкала SOFA	4 [3; 4]	2 [2; 3]	< 0,001
Ожирение, n (%)	56 (79)	52 (76)	0,734
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	31 (44)	34 (50)	0,405
Заболевания дыхательной системы, n (%)	26 (37)	29 (43)	0,468
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	59 (83)	54 (79)	0,578
Длительность ИВЛ, сутки	18,2 ± 6,5	9,3 ± 1,7	< 0,001
pO_2/FiO_2, на 7-е сутки в ОРИТ	272 ± 58	347 ± 42	< 0,001
ОРДС, n (%)	29 (41)	3 (4)	< 0,001
ДВС-синдром, n (%)	6 (8)	0 (0)	0,015
Полиорганная недостаточность, n (%)	16 (23)	2 (3)	< 0,001

12,6 мг/л, $p < 0,001$) и прокальцитонина (соответственно 2,7 ± 0,03 и 0,07 ± 0,05 мкг/л, $p < 0,001$). У лиц группы 1 отмечена выраженная лимфоцитопения (2,0 ± 0,6 %), у пациентов группы 2 доля лимфоцитов составляла 15,2 ± 2,3 % ($p < 0,001$). При исследовании гемостаза существенных различий параметров в группах не отмечено.

До лечения у больных основной группы с пневмомедиастинумом одышка была тяжелой степени и более выраженной, чем у пациентов группы 2 (оценка по шкалам mMRC, Борга и SOFA, по частоте сопутствующих заболеваний статистически значимых различий не выявлено, см. таблицу). ИВЛ потребовалась всем пациентам основной группы. У пяти больных основной группы ИВЛ продолжалась более трех недель, ОРДС развился у 29 лиц основной группы и у трех человек группы сравнения. В группе 1, представленной больными коронавирусной пневмонией со спонтанным пневмомедиастинумом, в ОРИТ скончались 58 (81,7 %) человек, в группе 2, в которую вошли исследуемые с вирусной пневмонией без признаков СЭС, – 2 (2,9 %) ($p < 0,001$).

Обсуждение

В начале нынешнего тысячелетия мировое сообщество впервые столкнулось с проблемой спонтанного пневмомедиастинума, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 [10]. На пике пандемии характер течения COVID-19 не позволил объективно оценивать частоту СЭС, однако актуальность эффективной тактики ведения больных с пневмомедиастинумом и вирусной пневмонией подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями, описанными уже в первой половине 2020 г. [3, 11].

В работе C. Zhou et al., опубликованной в марте 2020 г., описывается клинический случай течения коронавирусной пневмонии с последующим развитием спонтанного пневмомедиастинума. Выявление СЭС являлось причиной прекращения введения глюкокортикоидов у данного больного [12]. В мае 2020 г. представлен еще один случай пневомедиастинума, впервые подробно раскрывались особенности патогенеза, а также указывались возможные предикторы данного состояния. Авторы указывали на длительное курение, ингаляцию лекарственных средств, выраженные кашлевые приступы и напряженную физическую активность как на значимые факторы в развитии данного специфического осложнения [13]. Уже во второй половине 2020 г. опубликованы научные работы, включавшие в себя серию клинических примеров развития СЭС на фоне пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 [14].

В настоящее время накоплен немалый опыт наблюдения за данной категорией больных. Однако до сих пор отсутствует единый системный подход в отношении клинической и лабораторной картины пневмомедиастинума, что затрудняет как проведение аналитических исследований, так и интерпретацию клинических данных. Например, в исследовании M.N. Pereira et al. описывается краткий анамнез болезни, перечислены основные лекарственные средства [15], а из лабораторных показателей выделяют лишь СРБ [9, 16].

Полученные нами данные указывают на то, что, несмотря на сопоставимость групп по полу и возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, они значимо различались по исходной степени одышки, на 7-е сутки госпитализации – по содержанию СРБ, прокальцитонина, лимфоцитов, а также величине индекса оксигенации (pO_2/FiO_2), частоте возникновения ОРДС и полиорганной недостаточности, количеству летальных исходов.

Выводы

Пневмомедиастинум является грозным осложнением пневмонии коронавирусной этиологии, что требует особого внимания у коморбидного пациента.

У больных тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, наличие пневмомедиастинума значимо чаще приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и, вероятно, способно выступать предиктором негативного прогноза исхода заболевания.

Развитие напряженного пневмомедиастинума и клинически значимого сопутствующего пневмоторакса может стать показанием к плевральному дренированию и дренированию средостения в случае неэффективности медикаментозной терапии и нарастании СЭС.

Список литературы / References

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., … China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

2. Chand S., Kapoor S., Orsi D., Fazzari M.J., Tanner T.G., Umeh G.C., Islam M., Dicpinigaitis P.V. COVID-19-Associated critical illness-report of the first 300 patients admitted to inten-

sive care units at a New York City Medical Center. *J. Intens. Care Med.* 2020;35(10):963–970. doi: 10.1177/0885066620946692

3. Kolani S., Nawfal H., Haloua M., Lamrani Y.A., Boubbou M., Serraj M., Aamara B., Maaroufi M., Alami B. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-COV-2 infection. *ID Cases*. 2020;21:e00806. doi: 10.1016/j.idcr. 2020.e00806

4. Wang J., Su X., Zhang T., Zheng C. Spontaneous pneumomediastinum: a probable unusual complication of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Korean J. Radiol.* 2020;21(5):627–628. doi: 10.3348/kjr.2020.0281

5. Macklin M.T., Macklin C.C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine.* 1944;23(4):281–358. doi: 10.1097/00005792-194412000-00001

6. Sihoe A., Filosso P., Cusumano G., Lococo F., Melfi F. Pneumomediastinum and pneumothorax in COVID-19 patients. December 2020. doi: 10.25373/ctsnet.13393064

7. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., … Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med*. 2020;8:475–481. doi: 10.1016/ S2213-2600(20)30079-5

8. World Health Organization. Clinical COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338882/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

9. Лестева Н.А., Адиева Е.В., Лесина С.С., Айбазова М.И., Абрамов К.Б., Себелев К.И., Кондратьев А.Н. Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Клинические наблюдения. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2021;18(3):23–29. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29

Lesteva N.N., Adieva E.V., Lesina S.S., Aibazova M.I., Abramov K.B., Sebelev K.I., Kondratiev A.N. COVID-19 pneumonia pneumomediastinum. Clinical cases. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2021;18(3):23–29. [In Russian]. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29

10. Абакумов М.М., Шамба Х.Л., Даниелян Ш.Н. Спонтанная эмфизема средостения. *Хирургия.* 2010;(2):47–50.

Abakumov M.M., Shamba Kh.L., Danielian Sh.N. Spontaneous mediastinal emphysema. *Khirurgiya = Surgery.* 2010;(2):47–50. [In Russian].

11. Wang W., Gao R., Zheng Y., Jiang L. COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *J. Travel Med.* 2020;27(5):taaa062. doi: 10.1093/jtm/taaa062

12. Zhou C., Gao C., Xie Y., Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet. Infect. Dis.* 2020;20(4):510. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0

13. Mohan V., Tauseen R.A. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(5):e236519. doi: 10.1136/bcr-2020-236519

14. Volpi S., Ali J.M., Suleman A., Ahmed R.N. Pneumomediastinum in COVID-19 patients: a case series of a rare complication. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2020;58(3):646–647. doi: 10.1093/ejcts/ezaa222

15. Pereira M.N., Blanco R., Areia V. Pneumomediastinum: an uncommon complication of COVID-19 pneumonia. *Arch. Bronconeumol*. 2021;57:68. doi: 10.1016/j.arbres.2020.08.010

16. Павликова Е.П., Агапов М.А., Малахов П.С., Галлямов Э.А., Есаков Ю.С., Маркарьян Д.Р., Какоткин В.В., Кубышкин В.А. Эмфизема средостения – специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общ. реаниматол*. 2021;17(2):4–15.

Pavlikova E.P., Agapov M.A., Malakhov P.S., Gallyamov E.A., Esakov Yu.S., Markar'yan D.R., Kakotkin V.V., Kubyshkin V.A. Mediastinal emphysema as a specific complication of COVID-19 (case report). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021;17(2):4–15 [In Russian].

Информация об авторах:

Кузнецов Юрий Сергеевич, ORCID: 0000-0003-1593-9371, e-mail: kuznecoyura@yandex.ru
Дурлештер Владимир Моисеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2885-7674
Пшуков Валерий Андзорович, ORCID: 0000-0002-7883-5273
Маркин Виталий Владимирович, e-mail: stac@kkb2-kuban.ru
Крячко Андрей Анатольевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6399-2340
Щупляк Сергей Васильевич, e-mail: stac@kkb2-kuban.ru
Мурашко Дмитрий Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4655-7368
Рудько Виталий Андреевич, e-mail: stac@kkb2-kuban.ru

Information about the authors:

Yury S. Kuznetsov, ORCID: 0000-0003-1593-9371, e-mail: kuznecoyura@yandex.ru
Vladimir M. Durleshter, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2885-7674
Valeriy A. Pshukov, ORCID: 0000-0002-7883-5273
Vitaly V. Markin, e-mail: stac@kkb2-kuban.ru
Andrey A. Kryachko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6399-2340
Sergey V. Shchuplyak, e-mail: stac@kkb2-kuban.ru
Dmitry S. Murashko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4655-7368
Vitaliy A. Rudko, e-mail: stac@kkb2-kuban.ru

Поступила в редакцию 28.12.2022
После доработки 14.02.2023
Принята к публикации 21.02.2023

Received 28.12.2022
Revision received 14.02.2023
Accepted 21.02.2023

УДК 614.2; 616.98 DOI: 10.18699/SSMJ20230212
Оригинальное исследование / Research article

Качество медицинской помощи в круглосуточном стационаре в условиях пандемии COVID-19

Е.В. Усачева[1], О.М. Куликова[2], П.Е. Свечкарь[2], М.В. Семенихина[2]

[1] Омский государственный медицинский университет Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12
[2] Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

Резюме

Нарушения при оказании медицинской помощи выявляются путем контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи. Цель работы – оценка деятельности круглосуточного стационара с позиций качества медицинской помощи во время пандемии COVID-19. **Материал и методы**. Сформирована база данных показателей, отражающих деятельность одного круглосуточного стационара за четыре года, с 2017 по 2020 г. (г. Омск). Для их анализа применены аналитический, статистический методы и метод экспертных оценок. **Результаты**. Оценка деятельности стационара в период пандемии COVID-19 по сравнению с «доковидными» годами показала снижение общего количества проведенных экспертиз качества и количества выявленных дефектов в 1,9 и 2,9 раза соответственно. Число дефектов, ставших основанием для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения, обнаруженных в «доковидные» годы, было больше, чем в 2020 г., в 2,1 раза. В 2020 г. существенно увеличился вес доли тех дефектов, которые непосредственно отражают качество медицинской помощи. Кадровый состав стационара за анализируемый период количественно изменился несущественно – количество врачей за четыре года увеличилось лишь на 5 % при отсутствии какой бы то ни было динамики качественных характеристик кадрового состава. Количество медицинского оборудования за анализируемый период увеличилось на 27,6 %. За счет перепрофилирования в 2020 г. имело место снижение количества госпитализированных пациентов (в 2 раза) с возрастанием доли больных, поступивших по неотложной помощи (до 91 %), и увеличением летальности (в 2,7 раза). **Заключение.** Одним из условий сохранения высокого качества медицинской помощи является баланс между основными его составляющими: доступностью, своевременностью, достаточностью, эффективностью, безопасностью и скоростью достижения, что в свою очередь зависит от объема ресурсов и резервов.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, SARS-CoV-2, организация медицинской помощи, здравоохранение, качество медицинской помощи, критерии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Усачева Е.В., e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru
Для цитирования: Усачева Е.В., Куликова О.М., Свечкарь П.Е., Семенихина М.В. Качество медицинской помощи в круглосуточном стационаре в условиях пандемии COVID-19. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):109–118. doi: 10.18699/SSMJ20230212

The quality of medical care in a round-the-clock hospital during the COVID-19 pandemic

E.V. Usacheva[1], O.M. Kulikova[2], P.E. Svechkar[2], M.V. Semenikhina[2]

[1] Omsk State Medical University of Minzdrav of Russia
644099, Omsk, Lenina str., 12
[2] Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor
630108, Novosibirsk, Parkhomenko str., 7

Abstract

Violations in the provision of medical care are detected by controlling the volume, timing, quality and conditions of medical care. The objective of the work is assessment of the activities of the round-the-clock hospital from the

standpoint of the quality of medical care during the COVID-19 pandemic. **Material and methods.** A database of indicators reflecting the activity of round-the-clock hospital for four years, from 2017 to 2020 (Omsk) was formed**.** Analytical, statistical methods and the method of expert assessments were used to analyze the required indicators. **Results**. Evaluation of inpatient hospital activities during the COVID-19 pandemic compared to the "pre-pandemic" years showed a 1.9-fold and 2.9-fold decrease in the total number of quality examinations performed and the number of defects detected, respectively. The number of defects that were grounds for denial or reduction of payment for medical care found in the "before-COVID-19" years was 2.1 times higher than in 2020. In 2020, the weight of the share of those defects that directly reflect the quality of medical care increased significantly. The quantitative composition of the inpatient hospital staff changed insignificantly during the analyzed period – the number of physicians increased by only 5 % over four years, with no dynamics in the qualitative characteristics of the staff. The number of medical equipment increased by 27.6 %. Due to re-profiling in 2020, there was a decrease in the number of hospitalized patients, with an increase in the proportion of patients admitted by emergency care (up to 91 %) and an increase in mortality by 2.7 times. **Conclusions.** One of the conditions for maintaining high quality of medical care is a balance between the main components of quality: accessibility, timeliness, sufficiency, efficiency and safety and the speed of its achievement, which in turn depends on the amount of resources and reserves.

Key words: pandemic, COVID-19, SARS-CoV-2, organization of medical care, healthcare, quality of medical care, criteria.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Corresponding author: Usacheva E.V., e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru
Citation: Usacheva E.V., Kulikova O.M., Svechkar P.E., Semenikhina M.V. The quality of medical care in a round-the-clock hospital during the COVID-19 pandemic. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(2):109–118. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230212

Введение

Основной задачей государства является предоставление гарантированной возможности каждому человеку прожить долгую, здоровую и продуктивную жизнь, обеспечение которой возложено на систему государственного здравоохранения [1]. Регулирует отношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан в Российской Федерации, Федеральный закон № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [2], который гарантирует всем гражданам доступность и качество медицинской помощи. При этом следует отметить, что основной задачей любой системы здравоохранения является предоставление гарантированной возможности жителю получать высококачественную медицинскую помощь независимо от места его проживания, условий в стране, принципов организации и уровня функционирования системы здравоохранения [3].

Известны общие требования, которым должна соответствовать медицинская помощь надлежащего качества: доступность, своевременность, достаточность, эффективность, безопасность [4]. Таким образом, качество медицинской помощи – это совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. Выявление нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе оценка своевременности ее оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, степени достижения запланированного результата, проводится с помощью контроля объемов, сроков, качества, условий предоставления и финансового обеспечения медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, который осуществляется путем проведения медико-экономической экспертизы, экспертизы качества медицинской помощи. По его результатам определяется наличие оснований для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения, наличие так называемых «дефектов». Таким образом, чем больше выявлено «дефектов», тем ниже качество оказываемых медицинских услуг.

В 2020 г. пандемия COVID-19 в корне изменила представление о медицинских услугах по всему миру, выявив многие ранее существовавшие проблемы в области здравоохранения. Крайняя нехватка ключевых ресурсов и опасения, что пациенты не получат необходимую им помощь, были поводом для кардинальных изменений, начавшихся весной 2020 г. [5]. К такому масштабному развитию событий медицинские организации не были готовы. Ситуация была особенно сложна в нестабильных и малообеспеченных странах, медицинские учреждения во многих государствах ограничили оказание плановой медицинской помощи [6] с целью перепрофилирования их в ко-

видные госпитали, работавшие в круглосуточном режиме [7]. Перед всем миром встал вопрос о том, возможно ли сохранение качественной и безопасной медицинской деятельности в нестандартных условиях, коими и являлась пандемия COVID-19.

Установить соблюдение прав граждан при оказании им медицинской помощи позволяет контроль объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, выявление дефектов, приведших к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, создавших риск прогрессирования имеющегося заболевания или возникновения нового заболевания, приведших к инвалидизации, летальному исходу, а также неэффективному использованию ресурсов медицинской организации, и определить удовлетворенность застрахованных лиц медицинской помощью. Плановый контроль проводится в соответствии с порядками оказания медицинской помощи на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи, в рамках территориальной программы обязательного медицинского страхования и базовой программы обязательного медицинского страхования в медицинских организациях, осуществляющих деятельность в сфере обязательного медицинского страхования [8].

Согласно определению Total Quality Management (TQM), качество оказания медицинской помощи – это «та степень, с которой медицинское обслуживание отдельных пациентов и популяции в целом повышает вероятность достижения желательных исходов лечения и соответствует современным профессиональным знаниям». Другими словами, качество – степень, с которой система здравоохранения обеспечивает население теми вмешательствами, в которых оно нуждается, и тогда, когда в этом есть необходимость, для получения максимально высоких результатов [8]. Ограничение в 2020 г. плановой медицинской помощи и работа медицинских организаций в режиме преимущественного оказания неотложной медицинской помощи, регламентированные Приказом Минздрава РФ от 19 марта 2020 года № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» [9], определили перепрофилирование ряда медицинских организаций в оказывающие медицинскую помощь пациентам с инфекцией SARS-CoV-2 в стационарных условиях. Результаты деятельности здравоохранения, существенное ухудшение здоровья населения и осложнение демографической ситуации в период пандемии показали недостатки в организации оказания медицинской помощи населению, прежде всего в экстремальных ситуациях, и потребовали глубокого анализа и принятия мер по совершенствованию структуры и функционирования отрасли [10]. Трудности, с которыми столкнулись стационары отечественного здравоохранения, наиболее ярко отражены в статье профессора С.А. Варзина [11], описывающего перепрофилирование медицинских организаций в Санкт-Петербурге. Такая ситуация была по всей стране. Повлиял ли процесс перепрофилирования на качество медицинской помощи? Именно этот вопрос определил актуальность данного исследования.

Цель настоящей работы – оценить деятельность круглосуточного многопрофильного стационара с позиции качества медицинской помощи во время пандемии COVID-19.

Материал и методы

Сформирована база данных за четыре года, с 2017 по 2020 г. Проанализированы показатели, отражающие результаты контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи в круглосуточном многопрофильном стационаре г. Омска. Для анализа вышеуказанных показателей применены аналитический, статистический методы и метод экспертных оценок. Для сравнения двух групп с дихотомической зависимой использован критерий χ^2. Статистическую обработку данных проводили с применением языка программирования PYTHON (версия 3.7). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Данные представлены в виде абсолютных значений и относительных величин.

Для объективизации динамики показателей за анализируемый период использован индекс В.М. Рябцева [12, 13], который учитывает отношение фактической меры расхождений между значениями компонентов двух структур к их максимально возможному значению, является лучшим с точки зрения экономической интерпретации, так как имеет шкалу значений и не завышает структурные изменения. Преимуществом интегрального коэффициента структурных различий В.М. Рябцева является также то, что он не зависит от количества градаций структуры совокупности.

Расчет индекса В.М. Рябцева осуществляется по следующей формуле:

$$I_R = \sqrt{\frac{\Sigma_{i=1}^{n}(d_i^1 - d_i^0)^2}{\Sigma_{i=1}^{n}(d_i^1 + d_i^0)^2}},$$

где n – число элементов структуры; i – номер элемента; d_i^1, d_i^0 – удельные веса признаков в структуре.

Таблица 1. *Количество проведенных экспертиз и выявленных дефектов*

Table 1. *Number of examinations carried out and defects identified*

Показатель		2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Количество проведенных экспертиз за год		4866	4779	3117	2947
Количество дефектов	Всего	367	481	512	167
	На 100 проведенных экспертиз	7,5	10,1	16,4	5,7
Доля дефектов, признанных медицинской организацией, %		56,9	64,9	26,6	66,5
Количество дефектов, ставших основанием для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения	Всего	209	312	136	110
	На 100 проведенных экспертиз	4,3	6,5	4,4	3,8

Данный индекс является нормированным показателем: его значение изменяется в пределах от 0 до 1. Чем ближе значение индекса к единице, тем существеннее произошедшие структурные изменения. Индекс В.М. Рябцева можно применять для изучения любой совокупности статистических данных, а наличие шкалы оценки меры существенности структурных различий позволяет интерпретировать полученные значения без использования сравнительного анализа.

Результаты

Анализ результатов контроля качества и условий предоставления медицинской помощи. При анализе общего количества проведенных экспертиз установлено их уменьшение в 1,9 раза в период с 2017 по 2020 г. (табл. 1). Индекс В.М. Рябцева на 2017/2018 гг. составил 0,07 (весьма низкий уровень различий структур), на 2018/2019 и 2019/2020 гг. – соответственно 0,41 и 0,43 (значительный уровень различий структур).

На фоне снижения общего количества проведенных экспертиз иная динамика отмечена относительно числа выявленных дефектов: с 2017 по 2019 г. оно существенно возрастало и значимо снизилось в 2020 г. (в 2,9 раза). Доля признанных медицинской организацией дефектов, равно как и количество дефектов, ставших основанием для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения, в 2017, 2018, 2020 гг. существенно не различались, а в 2019 г. были в 2,4 раза ниже, чем в течение других анализируемых лет (см. табл. 1). Причина такого «провала» показателя на данный момент объяснена быть не может и не имеет объективных причин. Существенные изменения данных показателей за анализируемый период подтверждает высокий индекс В.М. Рябцева.

Динамика индекса В.М. Рябцева позволила объединить годы в группы на основании наличия неблагоприятной санитарно-эпидемиологической ситуации: «доковидные» (2017–2019) и «ковидный» (2020) годы. Из соответствующего графика (рис. 1) видно, что количество дефектов на 100 проведенных экспертиз и количество дефектов, ставших основанием для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения, в среднем в «доковидные» годы было больше, чем в «ковидный» год, соответственно в 1,5 и 2,1 раза.

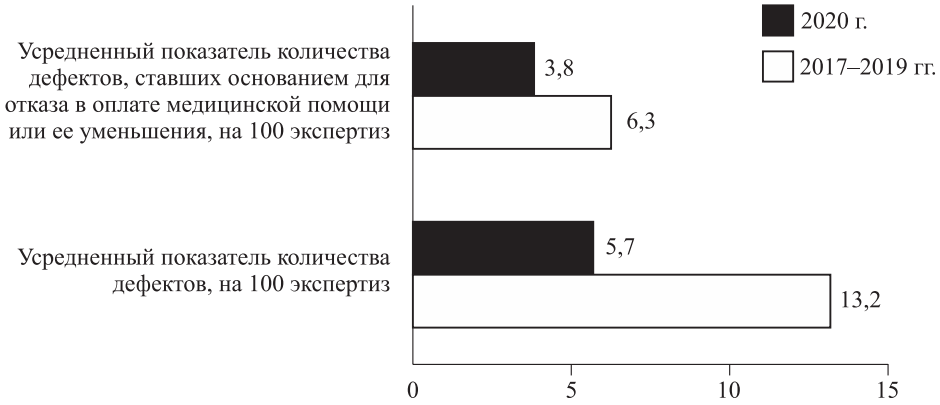


Рис. 1. *Динамика количества дефектов и дефектов, ставших основанием для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения, в «доковидные» годы в сравнении с «ковидным» годом*

Fig. 1. *Dynamics of the total number of errors and errors that became the basis for medical care payment refuse or reduction in «pre-Covid» and «Covid» years*

Таблица 2. *Структура выявленных дефектов*

Table 2. *Structure of detected defects*

Основания для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения		2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Нарушения, ограничивающие доступность медицинской помощи для застрахованных лиц (блок 1)	*n*	0	1	1	2
	%	0,0	0,3	0,7	1,8
Нарушения, выявленные при экспертизе качества медицинской помощи (блок 3)	*n*	120	254	84	99
	%	57,4	81,4	61,8	90,0
Дефекты оформления медицинской документации в медицинской организации (блок 4)	*n*	70	54	49	9
	%	33,5	17,3	36,0	8,2
Нарушения в оформлении и предъявлении на оплату счетов и реестров счетов (блок 5)	*n*	19	3	2	0
	%	9,1	1,0	1,5	0,0
Итого:		209	312	136	110

Какие же дефекты стали основанием для применения санкций к медицинской организации? Как видно из табл. 2, в течение всех анализируемых лет наиболее часто выявляемыми дефектами, ставшими основанием для применения санкций к медицинской организации, были нарушения, выявленные при экспертизе качества медицинской помощи (блок 3), на втором месте – дефекты оформления первичной медицинской документации (блок 4). И реже всего выявлялись нарушения, ограничивающие доступность медицинской помощи для застрахованных лиц (блок 1).

В течение всех анализируемых лет нарушения, выявленные при экспертизе качества медицинской помощи (блок 3), занимали первое место в структуре дефектов, но их вес существенно различался. Так, в 2017 г. соотношение доли дефектов блока 3 и блока 4 составляло 1,7, в 2018 г. – 4,7, в 2019 г. – 1,7, в 2020 г. – 11,0. Динамика индекса В.М. Рябцева подтверждает изменение структуры выявленных дефектов: на 2017/2018, 2018/2019 и 2019/2020 гг. он составил соответственно 0,20, 0,18 и 0,25 (существенный уровень различий структур).

Анализ ресурсов медицинской организации. При анализе кадрового состава как одного из элементов, определяющих качество медицинской помощи, оказываемой в медицинской организации, установлено, что в течение анализируемых лет количество врачей увеличилось на 12 человек, при этом на 2 % уменьшилась доля внешних совместителей (рис. 2, *а*), данная тенденция не может привести к ухудшению качества оказываемой медицинской помощи. Анализ качественного состава персонала показал отсутствие изменений кадрового состава (индекс Рябцева на 2017/2018, 2018/2019 и 2019/2020 гг. составил соответственно 0,007, 0,008 и 0,02 (тождественность структур), т.е. на качество медицинской помощи влиять не

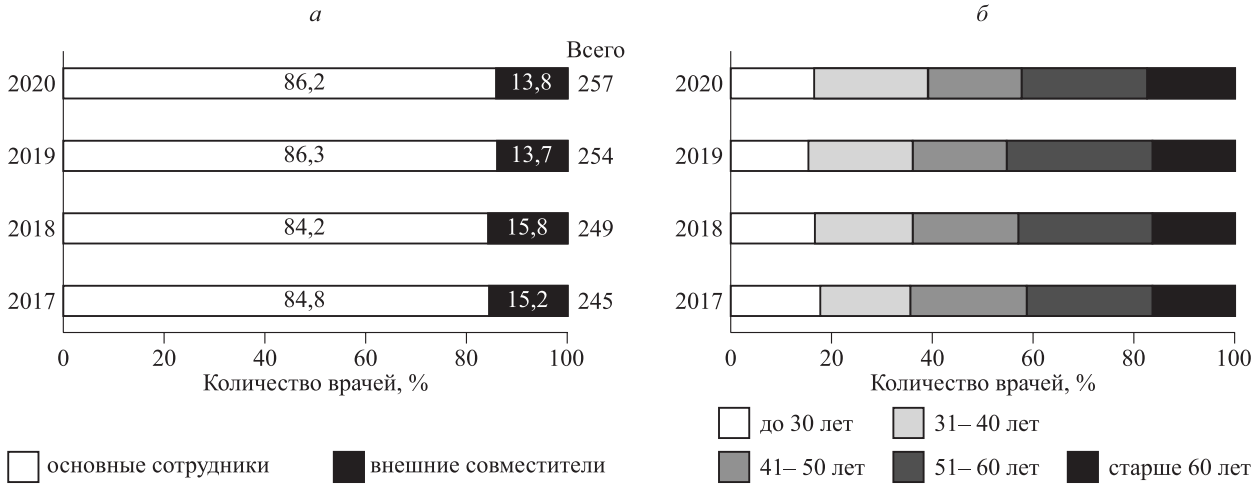


Рис. 2. *Соотношение врачей – основных сотрудников и совместителей (а) и возрастная структура врачебного персонала (б)*

Fig. 2. *The ratio of doctors – the main employees and part-time workers (a) and age structure of medical staff (б)*

Таблица 3. *Качественная характеристика медицинского персонала*

Table 3. *Qualitative characteristics of medical personnel*

Показатель	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Количество врачей, имеющих квалификационную категорию (высшая/первая/вторая), *n*	152 (105/26/21)	151 (110/20/21)	150 (108/23/19)	150 (108/23/19)
Доля врачей. имеющих квалификационную категорию, %	59,1	59,4	60,2	61,2
Коэффициент текучести врачебного персонала, %	1,38	1,87	1,47	1,90
Коэффициент совместительства врачей (основных сотрудников)	1,25	1,27	1,22	1,28
Укомплектованность стационара врачами, %	70,7	69,2	70,4	68,1
Укомплектованность стационара средним медицинским персоналом, %	83,6	84,6	86,0	83,2

могли (табл. 3). Не изменилась за анализируемый период и возрастная структура врачебного персонала (рис. 2, *б*).

Материально-техническое оснащение медицинской организации за анализируемый период улучшилось, наиболее существенно – в 2020 г.: количество единиц современного медицинского оборудования стоимостью более 100 000 руб. увеличилось на 27,6 % (в 2017 г. – 283, в 2018 г. – 309, в 2019 г. – 315, в 2020 г. – 361). В то же время количество проведенных лабораторных исследований уменьшилось на 34,6 % (в 2017 г. – 1 042 347, в 2018 г. – 1 147 368, в 2019 г. – 1 205 903, в 2020 г. – 681 440). Индекс В.М. Рябцева по данным показателям на 2017/2018 гг. составил 0,05 (весьма низкий уровень различий структур), на 2018/2019 (тождественность структур), на 2019/2020 гг. – 0,28 (существенный уровень различий структур).

Увеличение количества единиц медицинского оборудования требует привлечения нового медицинского персонала для обеспечения его работы. Но, судя по результатам анализа кадрового состава, этого не произошло. То есть либо имеющееся оборудование было включено в работу еще не в полном объеме, либо, что более вероятно, медицинская организация провела работу по оптимизации и автоматизации ряда рабочих процессов и функционала сотрудников. Уменьшение количества проводимых на базе медицинской организации лабораторных исследований было прямо связано со снижением количества планово госпитализированных пациентов ($p = 0{,}0000$).

Финансовое обеспечение медицинской организации в данной статье из анализа исключено. Единственный финансовый показатель, который мы можем привести, – доля признанных медицинской организацией финансовых санкций, которая в 2017 г. составила 27,6 %, в 2018 г. – 24,7 %, в 2019 г. – 29,7 %, в 2020 г. – 41,6 %. Увеличение данного показателя в 2020 г. на фоне уменьшения количества выявленных дефектов свидетельствует о том, что их значимость достаточно высока в части возможных последствий для здоровья застрахованных, что не позволяет ни при каких условиях расценивать или интерпретировать дефекты как «замечания», они требуют отражения в экспертном заключении и применения штрафных санкций.

Анализ показателей деятельности медицинской организации. Анализ медицинской деятельности организации свидетельствует о снижении общего количества коек и числа госпитализированных пациентов с увеличением количества умерших (табл. 4). В 2020 г. за счет

Таблица 4. *Медицинская деятельность учреждений здравоохранения*

Table 4. *Medical activities of health care institutions*

Показатель	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Количество коек	481	481	465	453
Поступило пациентов:				
всего	12953	13057	13515	6670
планово	10617	10379	10565	3495
по неотложной помощи	2336	2678	2950	3175
Доля пациентов, поступивших по неотложной помощи, %	22	26	28	91
Средняя длительность пребывания больного на койке, сут	10,3	10,0	10,1	9,6
Количество умерших за год	96	128	119	156
Летальность, %	0,74	0,98	0,88	2,34

перепрофилирования медицинской организации произошло существенное многократное увеличение доли пациентов, поступивших по неотложной помощи. Именно в 2020 г. по сравнению с 2019 г., при сокращении количества госпитализированных пациентов в 2 раза летальность увеличилась в 2,7 раза. Описанные изменения в структуре оказываемой медицинской помощи были обусловлены рядом причин:

1) проводимая в течение последнего десятилетия оптимизация коечного фонда круглосуточных стационаров;

2) сокращение в 2020 г. плановой медицинской помощи в связи с перепрофилированием медицинской организации в режим преимущественного оказания неотложной медицинской помощи;

3) поступление пациентов с тяжелой потенциально летальной патологией.

Результаты расчета индекса В.М. Рябцева подтверждают, что наибольшие структурные изменения показателей деятельности медицинской организации были в 2020 г., на 2017/2018 и 2018/2019 гг. он составил 0,02 (тождественность структур), на 2019/2020 гг. – 0,34 (значительный уровень различий структур)

Обсуждение

По результатам проведенного исследования установлено, что в 2020 г. выполнено на 5,5 % меньше экспертиз при уменьшении количества выявленных в 2020 г. дефектов по сравнению с 2019 г. (соответственно 5,7 и 16,4 на 100 экспертиз). Количество дефектов, ставших основанием для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения, за анализируемый период не позволяло выявить какую-либо закономерность и составляло от 3,8 до 6,5 на 100 проведенных экспертиз. С учетом индекса Рябцева, который указывал на «значительный уровень различий структур» по данным показателям, выполнен более глубокий анализ с выделением так называемых «доковидных» лет, позволивший установить, что количество дефектов, ставших основанием для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения, в «доковидные» годы было больше, чем в «ковидный» год, в 2,1 раза.

Наиболее часто выявляемыми при контроле объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи дефектами, являющимися основанием для применения санкций к медицинской организации, являются нарушения, выявленные при экспертизе качества медицинской помощи. Однако установлено, что вклад дефектов, отражающих нарушения, выявленные при экспертизе качества медицинской помощи, в их структуру существенно увеличился. Так, в 2020 г. соотношение дефектов блоков 3 и 4 составляло 11:1, тогда как в 2017–2019 гг. – 2,7:1. Причины изменения данного соотношения необходимо установить при более глубоком анализе структуры дефектов, и это не является задачей настоящего исследования. На данном этапе можно предположить, что в условиях ограничения временных и трудовых ресурсов дефекты блока 4 экспертом не учитывались как значимые и, соответственно, не вносились в протокол экспертного заключения, а интерпретировались как «замечания».

Как известно, качество медицинской помощи зависит от всех составляющих элементов системы здравоохранения, в том числе от обеспечения медицинских организаций квалифицированными кадрами, научными ресурсами, а также от объема материально-технических, организационных, финансовых и информационных ресурсов [14–17]. В изучаемой медицинской организации в 2020 г. кадровый состав существенно не изменился. Увеличение количества врачей за анализируемый период на 5 % носило постепенный характер и произошло преимущественно в «доковидные» годы. Отсутствие на протяжении анализируемых лет существенной динамики по качественным показателям кадрового состава может быть признаком исчерпанности данного ресурса на территории региона, недостаточного резерва на рынке труда специалистов сферы здравоохранения.

Нестандартность условий функционирования стационара в начале пандемии новой коронавирусной инфекции потребовала оперативного реагирования администрации медицинской организации на выявляемые дефекты в оказании медицинской помощи, установления их причин и разработки способов их устранения. Улучшение материально-технического оснащения медицинской организации в виде увеличения количества единиц дорогостоящего медицинского оборудования побудило ее провести работу по оптимизации и автоматизации ряда рабочих процессов и функционала сотрудников. Функционал был перераспределен между врачебным и сестринским персоналом, внедрены дистанционные формы работы. Насколько эффективно использовалось новое оборудование в последующие годы (2021 г. и далее), является задачей для дальнейших научных исследований.

Финансовое обеспечение, организационные и информационные ресурсы в данной работе не анализировались. При этом установлено, что в 2020 г. на фоне уменьшения количества выявленных дефектов имело место увеличение доли финансовых санкций, признанных медицинской организацией. Это свидетельствует о том, что

значимые дефекты выявляются по-прежнему, несмотря на изменившиеся условия функционирования медицинской организации, и их значимость достаточно высока в части возможных последствий для здоровья застрахованных, что не позволяет их ни при каких условиях расценивать или интерпретировать как «замечания», они требуют отражения в экспертном заключении и применения штрафных санкций. Какие это дефекты и какова их значимость, требует дополнительного исследования.

Таким образом, по результатам исследования установлено, что в условиях эпидемии инфекции COVID-19 при перепрофилировании в медицинской организации было достигнуто необходимое на тот момент требование по качеству – это своевременность оказания медицинской помощи для ежедневного нарастающего количества пациентов, зараженных SARS-CoV-2 и требовавших лечения в стационарных условиях. Своевременность медицинской помощи – это оказание ее тогда, когда в этом возникла необходимость, без промедления в начале лечения, с уменьшением времени ожидания: приема врача, приезда «скорой помощи», проведения теста, получения его результатов и т.д. При несоблюдении этого требования из-за отсрочки диагностики или лечения пациенту, кроме эмоционального стресса, может быть нанесен также и физический вред. Именно это требование является определяющим в момент пандемии. Развитие нестандартной непредсказуемой ситуации, которой стала пандемия коронавирусной инфекции в 2020 г., определило приоритеты при оказании медицинской помощи. В тот момент качество перешло в количество: появилось большое количество пациентов, требовавших оказания неотложной медицинской помощи, был нарушен баланс между доступностью, своевременностью, достаточностью, эффективностью и безопасностью медицинской помощи. И задача администрации медицинской организации была в том, чтобы установить, чем нужно пожертвовать сегодня, чтобы в течение кратчайшего времени достичь надлежащего качества медицинской помощи в новых условиях функционирования.

Полученный опыт работы в нестандартных условиях (время пандемии) позволяет нам предложить еще одно условие для сохранения надлежащего качества медицинской помощи – баланс между такими основными составляющими качества, как доступность, своевременность, достаточность, эффективность и безопасность. Скорость достижения баланса между основными составляющими качества медицинской помощи, зависящая в основном от объема ресурсов и резервов, является критерием приспособляемости медицинской организации к меняющимся условиям функционирования.

Выводы

При оценке деятельности круглосуточного стационара в период пандемии COVID-19 по сравнению с «доковидными» годами имело место снижение общего количества проведенных экспертиз и количества выявленных дефектов соответственно в 1,9 и 2,9 раза.

Количество дефектов, ставших основанием для отказа в оплате медицинской помощи или ее уменьшения, в «доковидные» годы было больше, чем в «ковидный» год, в 2,1 раза.

Наиболее часто выявляемыми дефектами на протяжении всех анализируемых лет были нарушения, выявленные при экспертизе качества медицинской помощи, при этом в 2020 г. вес их доли существенно увеличился.

Кадровый состав за анализируемый период количественно изменился несущественно – число врачей за четыре года увеличилось на 5 % при отсутствии динамики качественных характеристик кадрового состава.

За счет приобретения нового оборудования была улучшена оснащенность медицинской организации – количество «дорогостоящего» медицинского оборудования за анализируемый период увеличилось на 27,6 %.

Снижение числа госпитализированных пациентов сопровождалось уменьшением количества проведенных лабораторных исследований (на 34,6 %).

За счет перепрофилирования в 2020 г. имело место снижение количества госпитализированных пациентов в 2 раза с увеличением доли пациентов, поступивших по неотложной помощи (до 91 %) и увеличением летальности (в 2,7 раза).

Список литературы

1. Министр здравоохранения Российской Федерации Михаил Мурашко: профилактика неинфекционных заболеваний – один из приоритетов в сфере здравоохранения страны. *Обяз. мед. страхование в Рос. Федерации*. 2020;(5):12–14.

2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». *В сб.: Собрание законодательства Российской Федерации*. 2011;(48):6724.

3. Мурашко М.А. Первая пандемия цифровой эпохи: уроки для национального здравоохранения. *Нац. здравоохранение*. 2020;1(1):4–8.

4. Самойлова А.В. Роль Росздравнадзора в обеспечении качественной и безопасной

медицинской помощи в период распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальное здравоохранение*. 2020;1(1):16–22.

5. Петрунин И.И. Региональная государственная политика в области трудовых ресурсов здравоохранения в контексте принятия мер реагирования на пандемию COVID-19. *Развитие науки и практики в глобально меняющемся мире в условиях рисков*: сб. тр. X конф., Москва, 25 апреля 2022. М.: АЛЕФ, 2022. С. 242–245. doi: 10.34755/IROK.2022.53.46.037

6. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *Br. J. Surg.* 2020;107(11):1440–1449. doi: 10.1002/bjs.11746

7. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В., Давыденко Н.Б., Пепеляева Н.А. Опыт организации перепрофилирования федерального перинатального центра для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией. *Вестн. Росздравнадзора*. 2020;4:53–59. doi: 10.35576/2070-7940-2020-4-53-59

8. Современные тенденции в системе здравоохранения Российской Федерации. М.: Издание Государственной Думы, 2019. 80 с.

9. Приказ Минздрава РФ от 19 марта 2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348101/

10. Чернышев В.М., Воевода М.И., Стрельченко О.В., Шалыгина Л.С., Мингазов И.Ф. О состоянии здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в период пандемии (некоторые итоги 2020 года). *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(6):101–109. doi: 10.18699/SSMJ20210612

11. Варзин С.А. Нужно ли перепрофилировать больницы в период эпидемии COVID-19? *Здоровье – основа человеческого потенциала: пробл. и пути их решения*. 2020;15(1): 491–496.

12. Гореева Н.М., Демидова Л.Н., Савчина О.В. Статистические методы анализа структурных различий в формировании финансовой отчетности организаций Российской Федерации в условиях международных стандартов финансовой отчетности. *Вестн. Рос. нов. ун-та. Сер. Человек и о-во*. 2019;(1):13–20. doi: 10.25586/RNU.V9276.19.01.P.013

13. Зарова Е.В., Рябцев В.М., Чудилин Г.И. Региональная статистика. М.: Финансы и статистика, 2006. 621 с.

14. Чернышев В.М., Воевода М.И., Айзман Р.И., Юданов А.В., Стрельченко О.В., Домахина С.В. Профориентация как приоритетное направление в решении кадровой проблемы в здравоохранении. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(1):130–139. doi: 10.18699/SSMJ20210114

15. Заболотний А.Г. Медико-организационные основы ресурсного обеспечения региональной офтальмологической службы в Российской Федерации: нормативно-правовые аспекты (обзор литературы). *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(3):130–137. doi: 10.15372/SSMJ20190320

16. Стрельченко О.В., Воевода М.И., Заиграев А.Л., Чернышев В.М. Информатизация как важнейший фактор успешного развития учреждения здравоохранения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(2):110–115. doi: 10.15372/SSMJ20190216

17. Чухраев А.М., Ходжаев Н.С., Беликова Т.В. Эффективность применения индикаторов в системе внутреннего контроля и управления качеством и безопасностью медицинской деятельности в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. Академика С.Н. Федорова» Минздрава России. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(3):138–145. doi: 10.15372/SSMJ20190321

References

1. Minister of Health of the Russian Federation Mikhail Murashko: prevention of non-communicable diseases is one of the priorities in the health sector of the country. *Obyazatel'noye meditsinskoye strakhovaniye v Rossiyskoy Federatsii = Compulsory Health Insurance in the Russian Federation*. 2020;(5):12–14. [In Russian].

2. Federal Law No 323-FZ dated November 21, 2011 "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation". *In: Collection of legislation of the Russian Federation*. 2011;(48):6724. [In Russian].

3. Murashko M.A. The first pandemic of the digital age: lessons for national health. *Natsional'noye zdravookhraneniye = National Health Care (Russia)*. 2020;1(1):4–8. [In Russian].

4. Samoilova A.V. The role of Roszdravnadzor in ensuring quality and safe medical care during the spread of a new coronavirus infection (COVID-19). *Natsional'noye zdravookhraneniye = National Health*. 2020;1(1):16–22. [In Russian].

5. Petrunin I.I. Regional State policy in the field of health workforce in the context of responding to the COVID-19 pandemic. *The development of science and practice in a globally changing world under conditions of risks*: proc. X conf., Moscow, April 25, 2022. Moscow: ALEF, 2022. P. 242–245. [In Russian]. doi: 10.34755/IROK.2022.53.46.037

6. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans.

Br. J. Surg. 2020;107(11):1440–1449. doi: 10.1002/bjs.11746

7. Malgina G.B., Bashmakova N.V., Davydenko N.B., Pepelyaeva N.A. Experience in organizing the conversion of the federal perinatal center to provide medical care to patients with a new coronavirus infection. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of the Federal Service on Surveillance in Healthcare*. 2020;4:53–59. [In Russian]. doi: 10.35576/2070-7940-2020-4-53-59

8. Modern trends in the healthcare system of the Russian Federation. Moscow: Publication of the State Duma, 2019. 80 c. [In Russian].

9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 19, 2020 No. 198n "On the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348101/

10. Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Strel'chenko O.V., Shalygina L.S., Mingazov I.F. On the state of public health and healthcare Siberian Federal District during the pandemic (some results of 2020). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):101–109. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210612

11. Varzin S.A. Should hospitals be repurposed during the epidemic of COVID-19? *Zdorov'ye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them.* 2020:15(1):491–496.

12. Goreeva N.M., Demidova L.N., Savchina O.V. Statistical methods for analyzing structural differences in formation of financial statements of organizations of the Russian Federation in the conditions of international financial reporting standards. *Vestnik Rossiyskogo novogo universiteta. Seriya: Chelovek i obshchestvo = Bulletin of the Russian New University. Series: Man and Society*. 2019;(1):13–20. [In Russian]. doi: 10.25586/RNU.V9276.19.01.P.013

13. Zarova E.V., Ryabtsev V.M., Chudilin G.I. Regional statistics. Moscow: Finance and statistics, 2006. 621 p. [In Russian].

14. Chernyshev V.M., Voevoda M.I., Aizman R.I., Yudanov A.V., Strel'chenko O.V., Domakhina S.V. Career guidance as a priority in solving the personnel problem in healthcare. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(1):130–139. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210114

15. Zabolotnii A.G. Medical and organizational bases of the resource support of the regional ophthalmological service in the Russian Federation: regulatory aspects (review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal= Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(3):130–137. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190320

16. Strel'chenko O.V., Voevoda M.I., Zaigraev A.L., Chernyshev V.M. Informatization as the most important factor in the successful development of healthcare facilities. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal= Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(2):110–115. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190216

17. Chukhraev A.M., Khodzhaev N.S., Belikova T.V. Efficacy of the indicators in the system of internal control and management of the quality and safety of medical activity in S. Fyodorov eye microsurgery federal state institution. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(3):138–145. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190321

Сведения об авторах:

Усачева Елена Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8929-8485, e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru
Куликова Оксана Михайловна, к.т.н., ORCID: 0000-0001-9082-9848, e-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru
Свечкарь Полина Евгеньевна, ORCID: 0000-0001-7419-2752, e-mail: svechkar_pe@niig.su
Семенихина Мария Вячеславовна, ORCID: 0000-0001-8405-4847, e-mail: semenikhina_mv@niig.su

Information about authors:

Elena V. Usacheva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8929-8485, e-mail: elenav.usacheva@yandex .ru
Oksana M. Kulikova, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0001-9082-9848, e-mail: ya.aaaaa11@yandex.ru
Polina E. Svechkar, ORCID: 0000-0001-7419-2752, e-mail: svechkar_pe@niig.su
Maria V. Semenikhina, ORCID: 0000-0001-8405-4847, e-mail: semenikhina_mv@niig.su

Поступила в редакцию 14.09.2022
После доработки 18.01.2023
Принята к публикации 11.02.2023

Received 14.09.2022
Revision received 18.01.2023
Accepted 11.02.2023

Подписаться на журнал можно по объединенному каталогу «Пресса России»
и каталогу «Урал-Пресс», индекс 11224

Подписано в печать 24.04.2023. Выход в свет 28.04.2023. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 13,95. Уч.-изд. л. 11,9. Тираж 53 экз. Заказ № 82. Цена свободная.

Адрес издателя:
Сибирское отделение РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 17
Адрес типографии:
Отпечатано в Сибирском отделении РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
Тел.: (383) 330-84-66
E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

© Сибирское отделение РАН, 2023