

ISSN 2074-0581 (Print)
ISSN 2959-6327 (Online)

Вестник Авиценны



ПАЁМИ СИНО * AVICENNA BULLETIN

Том 25

№ 4

2023



НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Официальное издание Таджикского государственного
медицинского университета им. Абуали ибни Сино и
Национальной академии наук Таджикистана

Основан в 1999 году

www.vestnik-avicenna.tj

Паёми Сино

Вестник Авиценны

Avicenna Bulletin

МАЧАЛЛАИ ИЛМӢ-ТИББИИ ТАҚРИЗӢ

Ҳар се моҳ чоп мешавад
Соли 1999 таъсис ёфтааст

Нашрияи Донишгоҳи давлатии тиббии
Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино ва
Академияи миллии илмҳои
Тоҷикистон

НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Ежеквартальное издание
Основан в 1999 году

Издание Таджикского государственного
медицинского университета им. Абуали
ибни Сино и Национальной академии наук
Таджикистана

THE MEDICAL SCIENTIFIC REVIEWED JOURNAL

A quarterly publication
Established in 1999

Edition of Avicenna Tajik State Medical
University and National Academy of Sciences of
Tajikistan

№4 Нашри 25 2023

№4 Том 25 2023

№4 Volume 25 2023

Маҷалла дар Вазорати фарҳанги Ҷумҳурии
Тоҷикистон таҳти раами 464 аз 05.01.1999 ба
қайд гирифта шуд. Санаи азнавбақайдгирӣ
27.01.2022, № 229/МЧ-97

Маҷалла дар Scopus, DOAJ, Crossref, Ulrich's,
ИРИИ (Индекси россиягии иқтисоди илмӣ),
CyberLeninka ба қайд гирифта шудааст

Мувофиқи Қарорҳои Раёсати Комиссияи
олии аттестатсионии (КОА) назди Президен-
ти ҶТ (№ 10 аз 13.12.2018) ва Раёсати КОА-и
Вазорати маориф ва илми Федератсияи
Россия (№ 22/17 аз 23.05.2003 ва тақроран –
01.02.2022) маҷаллаи «Паёми Сино» («Вест-
ник Авиценны») ба Феҳристи маҷаллаҳои
нашрияҳои илмӣ тақризӣ, ки КОА барои
интишори натиҷаҳои асосии илмӣ рисо-
лаҳои докторӣ ва номзадӣ тавсия медиҳад,
дохил карда шудааст

СӢРОҒАИ ТАХРИРИЯ:

734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон,
ш. Душанбе, хиёбони Рӯдаки, 139
ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино
Тел.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

Индекси обунa: 77688

Идораи маҷалла масъулияти муҳтавои маводи та-
блиғотино ба уҳда намегирад. Нуқтаи назари му-
аллифон метавонад, ки муҳолифи назари идораи
маҷалла бошад

Журнал зарегистрирован Министерством
культуры РТ (Свидетельство о регистрации №
464 от 05.01.1999 г.). Вновь перерегистриро-
ван 27.01.2022, № 229/ЖР-97

Журнал индексируется в Scopus, DOAJ и пред-
ставлен в Crossref, Ulrich's, РИНЦ, Science
Index, CyberLeninka

Решениями Президиума ВАК при Президен-
те РТ (№ 10 от 13.12.2018) и Президиума ВАК
Минобрнауки РФ (№ 22/17 от 23.05.2003
и повторно – 01.02.2022) журнал «Вестник
Авиценны» («Паёми Сино») включён в Пе-
речни ведущих рецензируемых научных
изданий, рекомендуемых ВАК для публика-
ции основных научных результатов диссер-
таций на соискание учёных степеней док-
тора и кандидата наук

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

734003, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
ТГМУ им. Абуали ибни Сино
Тел.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

Подписной индекс: 77688

Редакция не несёт ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции

The journal is registered by the Ministry
of Culture of Tajikistan (the Certificate on
registration No. 464 from 05.01.1999).
Reregistered in 27.01.2022, by No. 229/МЧ-97

The journal is indexed by Scopus (accepted on
25 July 2023) and DOAJ and listed in Ulrich's
Periodicals Directory

By decisions of the Presidium of Higher
Attestation Commission (HAC) under the
President of the Republic of Tajikistan (No. 10
from 13.12.2018) and the Presidium of HAC of
the Ministry of Education and Science of the
Russian Federation (No. 22/17 from 23.05.2003
and again from 01.02.2022), journal «Avicenna
Bulletin» («Vestnik Avitsenny») included in
the Lists of leading reviewed scientific journals
recommended by the HAC for the publication
of basic scientific results of dissertations on
competition of scientific degrees of doctors and
candidates of sciences

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

734003, Republic of Tajikistan,
Dushanbe, Rudaki Avenue, 139
ATSMU
Tel.: (+992) 44 600 3977
(+992) 37 235 3496
E-mail: avicenna@tajmedun.tj
www.vestnik-avicenna.tj

Subscription index: 77688

The Editorial Board is not responsible for the content
of advertising materials. The author's point of view
may not coincide with the opinion of editors

Дога А.В.
д.и.т., профессор
Москва, Россия
14.01.07 Бемориҳои чашм
14.01.12 Саратоншиносӣ
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ

Зилфян А.А.
д.и.т., профессор
Ереван, Арманистон
14.01.07 Бемориҳои чашм

Злотник А.
д.и.т., профессор
Безр-Шева, Израил
14.02.20 Иншоришиносӣ ва тахдиромӯзӣ
14.01.18 Нейрочарроҳӣ
14.03.03 Физиологияи патологӣ

Ибодов Ҳ.И.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.19 Ҷарроҳии атфол
14.01.20 Иншоришиносӣ ва тахдиромӯзӣ
14.01.23 Урология

Иоскович А.
д.и.т., профессор
Иерусалим, Израил
14.01.20 Иншоришиносӣ ва тахдиромӯзӣ
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ

Калашникова Л.А.
д.и.т., профессор
Москва, Россия
14.01.11 Бемориҳои асаб

Калмиков Е.Л.
н.и.т.
Фрекен, Олмон
14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифой
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рағҳои хунгард

Камилова М.Я.
д.и.т., дотсент
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ
14.01.02 Ғадудшиносӣ

Қосимов О.И.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ

Кисина В.И.
д.и.т., профессор
Москва, Россия
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ
14.01.09 Бемориҳои сироятӣ

Князева Л.А.
д.и.т., профессор
Курск, Россия
14.01.22 Тарбодшиносӣ
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология

Колозие К.
д.и.т., профессор
Милан, Италия
14.02.01 Беҳдоштӣ
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ
14.02.04 Тибби меҳнат

Қурбониев У.А.
узви вобастаи АМИТ, д.и.т., профессор
Данғара, Тоҷикистон
14.01.31 Ҷарроҳии пластикӣ
14.01.15 Осебшиносӣ ва раддоӣ
14.01.18 Нейрочарроҳӣ

Макушкин Е.В.
д.и.т., профессор
Москва, Россия
14.01.06 Рӯҳшиносӣ
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ
14.01.08 Тибби атфол

Миршоҳӣ М.
д.и.т., профессор
Париж, Фаронса
14.03.03 Физиологияи патологӣ
14.01.12 Саратоншиносӣ
14.01.05 Бемориҳои дил

Муҳаммадиева К.М.
д.и.т.
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.10 Бемориҳои пӯсту зӯҳравӣ
14.01.02 Ғадудшиносӣ
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология

Назаров Т.Ҳ.
д.и.т., профессор
Санкт-Петербург, Россия
14.01.23 Урология
14.01.12 Саратоншиносӣ
14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифой

Наконецна А.А.
узви вобастаи хориҷии АМИТ Украина,
д.и.т., профессор
Халл, Британияи Кабир
14.03.09 Масуниятшиносии клиникӣ, аллергология
14.01.08 Тибби атфол
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

Норкин И.А.
д.и.т., профессор
Саратов, Россия
14.01.15 Осебшиносӣ ва раддоӣ
14.01.18 Нейрочарроҳӣ
14.03.03 Физиологияи патологӣ

Педаченко Е.Г.
академики АМИТ Украина,
д.и.т., профессор
Киев, Украина
14.01.18 Нейрочарроҳӣ
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ

Руденко В.В.
д.и.т., профессор
Минск, Беларус
14.03.01 Анатомияи одам
14.03.02 Анатомияи патологӣ
14.01.05 Бемориҳои дил

Руммо О.О.
узви вобастаи АМИ Беларус,
д.и.т., профессор
Минск, Беларус
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
14.01.17 Ҷарроҳӣ

Рустамова М.С.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.01 Момопизишкӣ ва бемориҳои занона
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ
14.01.02 Ғадудшиносӣ

Салари П.
PharmD, BCPS, профессор
Техрон, Эрон
14.03.06 Фармакология, фармакологияи клиникӣ
14.02.03 Сиҳати ҷомеа ва тандурустӣ

Соломатин И.И.
д.и.т., профессор
Рига, Латвия
14.01.07 Бемориҳои чашм

Султонов Ҷ.Д.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рағҳои хунгард
14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифой

Суфианов А.А.
д.и.т., профессор
Тюмен, Москва, Россия
14.01.18 Нейрочарроҳӣ
14.01.13 Ташхиси шӯъӣ, нуршифой
14.03.01 Анатомияи одам

Тоғизбаев Ғ.А.
д.и.т., профессор
Алмато, Қазоқистон
14.01.22 Тарбодшиносӣ
14.01.04 Бемориҳои дарунӣ

Трезубов В.Н.
д.и.т., профессор
Санкт-Петербург, Россия
14.01.14 Дандонпизишкӣ

Фогт П.Р.
д.и.т., профессор
Тсюрих, Швейтсария
14.01.26 Ҷарроҳии дил ва рағҳои хунгард
14.01.24 Пайвандсозӣ ва узвҳои сунъӣ
14.01.20 Иншоришиносӣ ва тахдиромӯзӣ

Шукуров Ф.А.
д.и.т., профессор
Душанбе, Тоҷикистон
14.03.03 Физиологияи патологӣ
14.01.11 Бемориҳои асаб
14.02.04 Тибби меҳнат

Юсупов Ш.А.
д.и.т., дотсент
Самарқанд, Ўзбекистон
14.01.17 Ҷарроҳӣ
14.01.19 Ҷарроҳии атфол
14.01.08 Тибби атфол

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Гулов М.К.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.1.9. Хирургия

3.1.14. Трансплантология и искусственные органы

3.1.16. Пластическая хирургия

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Додхоев Д.С.

д.м.н., доцент

Душанбе, Таджикистан

3.1.21. Педиатрия

Капитонова М.Ю.

д.м.н., профессор

Кота Самарахан, Малайзия

3.3.1. Анатомия человека

3.3.2. Патологическая анатомия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Баратов А.К.

к.м.н., доцент

Душанбе, Таджикистан

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаев А.Б.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.2.1. Гигиена

3.2.4. Медицина труда

Гаспарян А.Ю.

д.м.н., профессор

Дадли, Великобритания

3.1.27. Ревматология

3.1.20. Кардиология

3.2.3. Общественное здоровье и организация

здравоохранения, социология и история

медицины

Додхоева М.Ф.

академик НАНТ, д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.2.2. Эпидемиология

3.2.4. Медицина труда

Есиркепов М.М.

к.м.н., профессор

Шымкент, Казахстан

3.1.27. Ревматология

3.2.3. Общественное здоровье и организация

здравоохранения, социология и история

медицины

Исмоилов К.И.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.1.21. Педиатрия

3.2.7. Аллергология и иммунология

Рахманов Э.Р.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.1.22. Инфекционные болезни

3.2.2. Эпидемиология

Сучков И.А.

д.м.н., доцент

Рязань, Россия

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

3.1.25. Лучевая диагностика

3.3.2. Патологическая анатомия

Хамидов Н.Х.

член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

3.1.17. Психиатрия и наркология

Хубутия М.Ш.

академик РАН, д.м.н., профессор

Москва, Россия

3.1.14. Трансплантология и искусственные органы

3.1.13. Урология и андрология

3.1.9. Хирургия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аль-Шукри С.Х.

д.м.н., профессор

Санкт-Петербург, Россия

3.1.13. Урология и андрология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Аляутдин Р.Н.

д.м.н., профессор

Москва, Россия

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

3.1.24. Неврология

3.2.3. Общественное здоровье и организация

здравоохранения, социология и история

медицины

Амирасланов А.Т.

академик РАМН, НАНА, д.м.н., профессор

Баку, Азербайджан

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.8. Травматология и ортопедия

Артыков К.П.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.1.16. Пластическая хирургия

3.1.9. Хирургия

Арутюнов С.Д.

д.м.н., профессор

Москва, Россия

3.1.7. Стоматология

Асташина Н.Б.

д.м.н., доцент

Пермь, Россия

3.1.7. Стоматология

Бабаев А.

MD, PhD

Нью-Йорк, США

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

3.1.20. Кардиология

3.1.18. Внутренние болезни

Бобоходжаев О.И.

д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.1.26. Фтизиатрия

3.2.7. Аллергология и иммунология

Бохян В.Ю.

д.м.н., профессор

Москва, Россия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.19. Эндокринология

Брико Н.И.

академик РАН, д.м.н., профессор

Москва, Россия

3.2.1. Гигиена

3.1.22. Инфекционные болезни

3.2.2. Эпидемиология

Бугрова О.В.

д.м.н., профессор

Оренбург, Россия

3.1.27. Ревматология

3.1.19. Эндокринология

3.1.18. Внутренние болезни

Васильева И.А.

д.м.н., профессор

Москва, Россия

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.22. Инфекционные болезни

3.2.2. Эпидемиология

Волчегорский И.А.

д.м.н., профессор

Челябинск, Россия

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

3.1.26. Фтизиатрия

3.1.17. Психиатрия и наркология

Гаибов А.Д.

член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор

Душанбе, Таджикистан

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия

3.1.25. Лучевая диагностика

Гайко Г.В.

академик НАМН Украины, д.м.н., профессор

Киев, Украина

3.1.8. Травматология и ортопедия

3.1.16. Пластическая хирургия

Гулин А.В.

д.м.н., профессор

Тамбов, Россия

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

3.3.3. Патологическая физиология

3.1.21. Педиатрия

Гумеров А.А.

д.м.н., профессор

Уфа, Россия

3.1.11. Детская хирургия

Дамулин И.В.

д.м.н., профессор

Москва, Россия

3.1.24. Неврология

3.1.17. Психиатрия и наркология

Дога А.В. д.м.н., профессор <i>Москва, Россия</i> 3.1.6. Онкология, лучевая терапия 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы	Колозидо К. д.м.н., профессор <i>Милан, Италия</i> 3.2.1. Гигиена 3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины 3.2.4. Медицина труда	Руммо О.О. член-корр. НАН Республики Беларусь, д.м.н., профессор <i>Минск, Беларусь</i> 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы 3.1.9. Хирургия
Зильфян А.А. д.м.н., профессор <i>Ереван, Армения</i> 3.1.5. Офтальмология	Курбанов У.А. член-корр. НАНТ, д.м.н., профессор <i>Дангара, Таджикистан</i> 3.1.16. Пластическая хирургия 3.1.8. Травматология и ортопедия 3.1.10. Нейрохирургия	Рустамова М.С. д.м.н., профессор <i>Душанбе, Таджикистан</i> 3.1.4. Акушерство и гинекология 3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины 3.1.19. Эндокринология
Злотник А. д.м.н., профессор <i>Беэр-Шева, Израиль</i> 3.1.12. Анестезиология и реаниматология 3.1.10. Нейрохирургия 3.3.3. Патологическая физиология	Макушкин Е.В. д.м.н., профессор <i>Москва, Россия</i> 3.1.17. Психиатрия и наркология 3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины 3.1.21. Педиатрия	Салари П. PharmD, BCPS, профессор <i>Тегеран, Иран</i> 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология 3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины
Ибодов Х.И. д.м.н., профессор <i>Душанбе, Таджикистан</i> 3.1.11. Детская хирургия 3.1.12. Анестезиология и реаниматология 3.1.13. Урология и андрология	Миршахи М. д.м.н., профессор <i>Париж, Франция</i> 3.3.3. Патологическая физиология 3.1.6. Онкология, лучевая терапия 3.1.20. Кардиология	Соломатин И.И. д.м.н., профессор <i>Рига, Латвия</i> 3.1.5. Офтальмология
Иоскович А. д.м.н., профессор <i>Иерусалим, Израиль</i> 3.1.12. Анестезиология и реаниматология 3.1.4. Акушерство и гинекология 3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины	Мухамадиева К.М. д.м.н. <i>Душанбе, Таджикистан</i> 3.1.23. Дерматовенерология 3.1.19. Эндокринология 3.2.7. Аллергология и иммунология	Султанов Д.Д. д.м.н., профессор <i>Душанбе, Таджикистан</i> 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия 3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия
Калашникова Л.А. д.м.н., профессор <i>Москва, Россия</i> 3.1.24. Неврология	Назаров Т.Х. д.м.н., профессор <i>Санкт-Петербург, Россия</i> 3.1.13. Урология и андрология 3.1.6. Онкология, лучевая терапия 3.1.25. Лучевая диагностика	Сүфианов А.А. д.м.н., профессор <i>Тюмень, Москва, Россия</i> 3.1.10. Нейрохирургия 3.1.25. Лучевая диагностика 3.3.1. Анатомия человека
Калмыков Е.Л. к.м.н. <i>Фрекен, Германия</i> 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия 3.1.1. Рентгенэндоваскулярная хирургия	Наконечна А.А. иностраный член НАМН Украины, д.м.н., профессор <i>Халл, Великобритания</i> 3.2.7. Аллергология и иммунология 3.1.21. Педиатрия 3.1.18. Внутренние болезни	Тоғизбаев Г.А. д.м.н., профессор <i>Алматы, Казахстан</i> 3.1.27. Ревматология 3.1.18. Внутренние болезни
Камилова М.Я. д.м.н., доцент <i>Душанбе, Таджикистан</i> 3.1.4. Акушерство и гинекология 3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины 3.1.19. Эндокринология	Норкин И.А. д.м.н., профессор <i>Саратов, Россия</i> 3.1.8. Травматология и ортопедия 3.1.10. Нейрохирургия 3.3.3. Патологическая физиология	Фогт П.Р. д.м.н., профессор <i>Цюрих, Швейцария</i> 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы 3.1.12. Анестезиология и реаниматология
Касымов О.И. д.м.н., профессор <i>Душанбе, Таджикистан</i> 3.1.23. Дерматовенерология 3.1.22. Инфекционные болезни	Педаченко Е.Г. академик НАМН Украины, д.м.н., профессор <i>Киев, Украина</i> 3.1.10. Нейрохирургия 3.2.3. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины	Шукуров Ф.А. д.м.н., профессор <i>Душанбе, Таджикистан</i> 3.3.3. Патологическая физиология 3.1.24. Неврология 3.2.4. Медицина труда
Кисина В.И. д.м.н., профессор <i>Москва, Россия</i> 3.1.23. Дерматовенерология 3.1.22. Инфекционные болезни	Руденок В.В. д.м.н., профессор <i>Минск, Беларусь</i> 3.3.1. Анатомия человека 3.3.2. Патологическая анатомия 3.1.20. Кардиология	Юсупов Ш.А. д.м.н., доцент <i>Самарканд, Узбекистан</i> 3.1.9. Хирургия 3.1.11. Детская хирургия 3.1.21. Педиатрия
Князева Л.А. д.м.н., профессор <i>Курск, Россия</i> 3.1.27. Ревматология 3.1.18. Внутренние болезни 3.2.7. Аллергология и иммунология		

EDITOR-IN-CHIEF

Gulov M.K.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
General Surgery
Transplant Surgery
Plastic and Reconstructive Surgery

ASSOCIATE EDITOR

Dodkhoev J.S.

MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
Dushanbe, Tajikistan
Pediatrics (Neonatology/Perinatology)

ASSOCIATE EDITOR

Kapitonova M.Yu.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Kota Samarahan, Sarawak, Malaysia
Medical Research (Anatomy)
Pathology

MANAGING EDITOR

Baratov A.K.

MD, PhD, Associate Professor
Dushanbe, Tajikistan
Cardiovascular Surgery
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

EDITORIAL BOARD

Babaev A.B.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Environmental and Occupational Health

Gasparyan A.Y.

MD, PhD, Associate Professor
Dudley, United Kingdom
Rheumatology
Cardiology
Public Health and Preventive Medicine

Dodkholeva M.F.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor, Academician
of the National Academy of Sciences
of the Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
Obstetrics and Gynecology
Epidemiology
Occupational Health

Yessirkepov M.M.

MD, PhD, Professor
Shymkent, Kazakhstan
Rheumatology
Public Health and Preventive Medicine

Ismoilov K.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Pediatrics
Allergy and Immunology

Rahmanov E.R.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Infectious Disease
Epidemiology

Suchkov I.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
Ryazan, Russia
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology
Pathology

Khamidov N.Kh.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Corresponding Member of the National
Academy of Sciences
of the Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
Internal Medicine
Cardiology
Psychiatry

Khubutia M.Sh.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Academician of the Russian Academy of
Sciences
Moscow, Russia
Transplant Surgery
Urology and Andrology
General Surgery

EDITORIAL COUNCIL

Al-Shukri S.Kh.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Saint Petersburg, Russia
Urology and Andrology
Surgical Oncology

Alyautdin R.N.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
Pharmacology and General Clinical Pharmacology
Neurology
Public Health and Preventive Medicine

Amiraslanov A.T.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Foreign Member of the Russian Academy of
Medical Sciences,
Academician of the National Academy of
Sciences of Azerbaijan
Baku, Azerbaijan
Surgical Oncology
Orthopedic Surgery

Artykov K.P.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Plastic and Reconstructive Surgery
General Surgery

Arutyunov S.D.

Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
Dentistry

Astashina N.B.

Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil.,
Associate Professor
Perm, Russia
Dentistry

Babaev A.

MD, PhD, Clinical Professor, FACC
New York, USA
Cardiology
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology
Internal Medicine

Bobokhojaev O.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
Phthysiology
Allergy and Immunology

Bokhyan V.Yu.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
Surgical Oncology
Endocrinology

Briko N.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences
Moscow, Russia
Environmental and Occupational Health
Infectious Disease
Epidemiology

Bugrova O.V.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Orenburg, Russia
Rheumatology
Endocrinology
Internal Medicine

Vasilyeva I.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
Phthysiology
Infectious Disease
Epidemiology

Volchegorskiy I.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Chelyabinsk, Russia
Pharmacology and General Clinical Pharmacology
Phthysiology
Psychiatry and Narcology

Gaibov A.D.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Corresponding Member of the National
Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan
Cardiovascular Surgery
Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

Gayko G.V.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
Academician of the National Academy of
Medical Sciences of Ukraine
Kiev, Ukraine
Orthopedic Surgery
Plastic and Reconstructive Surgery

Gulin A.V.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Tambov, Russia
Pharmacology and General Clinical Pharmacology
Pathological Physiology
Pediatrics

Gumerov A.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Ufa, Russia
Pediatric Surgery

Damulin I.V.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
 Neurology
 Psychiatry

Doga A.V.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
 Ophthalmology
 Surgical Oncology
 Transplant Surgery

Zilfyan A.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Erevan, Armenia
 Ophthalmology

Zlotnik A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Beer Sheva, Israel
 Anesthesiology and Critical Care Medicine
 Neurosurgery
 Pathological Physiology

Ibodov Kh.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
 Pediatric Surgery
 Anesthesiology and Critical Care Medicine
 Urology and Andrology

Ioscovich A.

MD, Clinical Professor
Jerusalem, Israel
 Anesthesiology and Critical Care Medicine
 Obstetrics and Gynecology
 Public Health and Preventive Medicine

Kalashnikova L.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
 Neurology

Kalmykov E.L.

MD, PhD
Frechen, Germany
 Cardiovascular Surgery
 Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

Kamilova M.Ya.

MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
Dushanbe, Tajikistan
 Obstetrics and Gynecology
 Public Health and Preventive Medicine
 Endocrinology

Kasymov O.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
 Dermatology and Venereology
 Infectious Disease

Kisina V.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
 Dermatology and Venereology
 Infectious Disease

Knyazeva L.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Kursk, Russia
 Rheumatology
 Internal Medicine
 Allergy and Immunology

Colosio C.

MD, PhD, Professor
Milan, Italy
 Environmental and Occupational Health
 Public Health and Preventive Medicine

Kurbanov U.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
 Corresponding Member of the National
 Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan
Dangara, Tajikistan
 Plastic and Reconstructive Surgery
 Orthopedic Surgery
 Neurosurgery

Makushkin E.V.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Moscow, Russia
 Psychiatry
 Public Health and Preventive Medicine
 Pediatrics

Mirshahi M.

MD, PhD, Professor
Paris, France
 Pathological Physiology
 Oncology
 Cardiology

Mukhamadieva K.M.

MD, PhD, Dr. Habil
Dushanbe, Tajikistan
 Dermatology and Venereology
 Endocrinology
 Allergy and Immunology

Nazarov T.Kh.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Saint Petersburg, Russia
 Urology and Andrology
 Surgical Oncology
 Radiology-Diagnostic

Nakonechna A.A.

Hull, United Kingdom
 MD, PhD, Professor,
 International Member of the National
 Academy of Medical Sciences of Ukraine
 Allergy and Immunology
 Pediatrics
 Internal Medicine

Norkin I.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Saratov, Russia
 Orthopedic Surgery
 Neurosurgery
 Pathological Physiology

Pedachenko E.G.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
 Academician of the National Academy of
 Medical Sciences of Ukraine
Kiev, Ukraine
 Neurosurgery
 Public Health and Preventive Medicine

Roudenok V.V.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Minsk, Belarus
 Medical Research (Anatomy)
 Pathology
 Cardiology

Rummo O.O.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor,
 Corresponding Member of the National
 Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Belarus
 Transplant Surgery
 General Surgery

Rustamova M.S.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
 Obstetrics and Gynecology
 Public Health and Preventive Medicine
 Endocrinology

Salari P.

PharmD, BCPS, Professor
Tehran, Iran
 Clinical Pharmacy
 Pharmacy Ethics
 Medical Ethics

Solomatin I.I.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Riga, Latvia
 Ophthalmology

Sultanov D.D.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
 Cardiovascular Surgery
 Endovascular Surgery and Interventional Cardiology

Sufianov A.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Tyumen, Moscow, Russia
 Neurosurgery
 Radiology-Diagnostic
 Medical Research (Anatomy)

Togizbayev G.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Almaty, Kazakhstan
 Rheumatology
 Internal Medicine

Trezubov V.N.

Doctor of Dentistry, PhD, Dr. Habil., Professor
Saint Petersburg, Russia
 Dentistry

Vogt P.R.

MD, PhD, Professor
Zurich, Switzerland
 Cardiovascular Surgery
 Transplant Surgery
 Intensive Care Medicine

Shukurov F.A.

MD, PhD, Dr. Habil., Professor
Dushanbe, Tajikistan
 Pathological Physiology
 Neurology
 Occupational Health

Yusupov Sh.A.

Samarkand, Uzbekistan
 MD, PhD, Dr. Habil., Associate Professor
 General Surgery
 Pediatric Surgery
 Pediatrics

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патологическая физиология

Роль шванновских клеток в патологии червеобразного отростка у детей

М.Ю. Капитонова, И.Б. Брохи, С.П. Гупало, А.В. Смирнов, В.С. Петренюк, А. Ахмад

Сердечно-сосудистая хирургия

Функциональная активность эндотелия в системном и местном кровотоке у пациентов облитерирующим атеросклерозом и развитие рестеноза после операции бедренно-подколенного шунтирования

В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, В.А. Липатов, И.С. Иванов

Результаты комбинированной миниинвазивной флебэктомии и PRP-терапии при сочетании варикозной болезни с гонартрозом

О. Немамзода, С.Х. Курбанов, Х.А. Юнусов, А.С. Эхсонов, С.Г. Али-Заде, Х.А. Тошпулотов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Патологическая физиология

Исследование гематотоксичности новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с высокой анальгетической активностью

И.В. Бибик, А.А. Панков, К.А. Фролов, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско, Е.Ю. Бибик

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Нейрохирургия

Механизмы резистентности глиобластомы к адаптивной иммунной системе: PD-1 и PD-L1

В.С. Кушнирова, С.С. Скляр, К.А. Самочерных, А.П. Трашков, Б.И. Сафаров

Патологическая физиология

Экспериментальные модели перикардита

Е.А. Лозовская, Н.Н. Дремина, С.Б. Никифоров, И.А. Шурыгина

Акушерство и гинекология

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

З.Д. Салимова, М.Ф. Додхоева, Д.А. Сайдалиева

Дерматовенерология

Актинический кератоз, современные данные о патогенезе заболевания и актуальность ранней диагностики

А.А. Сыдилов, Г.Б. Пягай, О.Г. Пягай

Анатомия человека

Hallux valgus: лижет голеностопные суставы и кусает тазобедренные?

Л.А. Удочкина, Ю.В. Хлебников, О.И. Воронцова, М.Ю. Капитонова

ORIGINAL RESEARCH

Pathology

466 The role of Schwann cells in the pathology of the human appendix in children

M. Kapitonova, I.B. Brohi, S. Gupalo, A.V. Smirnov, V.S. Petrenyuk, A. Ahmad

Cardiovascular Surgery

478 Functional activity of endothelium in the systemic and local blood flow in patients with obliterating atherosclerosis and restenosis after femoropopliteal bypass surgery

V.A. Lazarenko, E.A. Bobrovskaya, V.A. Lipatov, I.S. Ivanov

488 Combined minimally invasive phlebectomy with PRP therapy for the treatment of chronic venous insufficiency and knee osteoarthritis

O. Nematzoda, S.Kh. Kurbanov, Kh.A. Yunusov, A.S. Ekhsanov, S.G. Ali-Zade, Kh.A. Toshpulotov

EXPERIMENTAL RESEARCH

Pathology

499 Evaluation of hematotoxicity of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines with high analgesic activity

I.V. Bibik, A.A. Pankov, K.A. Frolov, V.V. Dotsenko, S.G. Krivokolysko, E.Yu. Bibik

REVIEW ARTICLES

Neurosurgery

509 Immune resistance via a PD-1/PD-L1 mechanism in glioblastoma

V.S. Kushnirova, S.S. Sklyar, K.A. Samochernykh, A.P. Trashkov, B.I. Safarov

Pathology

520 Experimental pericarditis

E.A. Lozovskaya, N.N. Dremina, S.B. Nikiforov, I.A. Shurygina

Obstetrics and Gynecology

527 Premature separation of the normally implanted placenta

Z.D. Salimova, M.F. Dodkhoeva, D.A. Saydalieva

Dermatovenereology

541 Current views on the pathogenesis and early diagnosis of actinic keratosis

A.A. Sydikov, G.B. Pyagay, O.G. Pyagay

Anatomy

553 Hallux valgus: Licks at the ankle joints, but bites at the hip joints?

L.A. Udochkina, Yu.V. Khlebnikov, O.I. Vorontsova, M. Kapitonova

Анестезиология и реаниматология

Продлённая плексусная блокада при оперативных
вмешательствах на верхних конечностях

*О.Н. Ямщиков, А.П. Марченко, С.А. Емельянов, О.Д. Иванова,
Р.А. Марченко, С.А. Игнатова*

562

Anesthesiology

Prolonged brachial plexus blockade for upper limb surgery

*O.N. Yamshchikov, A.P. Marchenko, S.A. Emelyanov, O.D. Ivanova,
R.A. Marchenko, S.A. Ignatova*

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**Эпидемиология**

Результаты первого опыта биоимпедансного анализа состава
тела населения Республики Таджикистан

М.К. Гулов, С.М. Абдуллозода, Г.М. Усманова

571

Epidemiology

A pilot study examining the body composition of the population
of the Republic of Tajikistan using bioelectrical impedance
analysis

M.K. Gulov, S.M. Abdullozoda, G.M. Usmanova

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**Стоматология**

Практическое применение аддитивных технологий при
ортодонтическом лечении, клиническое наблюдение

Л.Н. Солдатова, Е.С. Музыка

590

Dentistry

A practical application of additive manufacturing technology in
orthodontic treatment: Case presentation

L.N. Soldatova, E.S. Muzyka

Юбилеи 596 Anniversaries

Некролог 599 Obituary

От редакции 600 Editorial

Авторский указатель 602 Alphabetical Index

Правила для авторов 602 Instructions for Authors

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Патологическая физиология

Pathology

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-466-477

РОЛЬ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК В ПАТОЛОГИИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА У ДЕТЕЙ

М.Ю. КАПИТОНОВА¹, И.Б. БРОХИ¹, С.П. ГУПАЛО², А.В. СМІРНОВ³, В.С. ПЕТРЕНЮК⁴, А. АХМАД⁵

¹ Факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак, Кота Самархан, Малайзия

² Сент Джеймс медицинский институт, Валли, Ангилья

³ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

⁴ Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7, Волгоград, Российская Федерация

⁵ Медицинский факультет Университета Технологии МАРА, Сунгай Було, Малайзия

Цель: сравнение иммуногистохимических (ИГХ) характеристик червеобразных отростков, удалённых у детей с острым аппендицитом и синдромом хронических болей (ХБ) в правом нижнем квадранте живота (ПНКЖ), а также проведение клинко-морфологических корреляций.

Материал и методы: ИГХ методом исследовался 51 аппендикс детей в возрасте 5-14 лет, которым была проведена аппендэктомия с диагнозом: хронический аппендицит/синдром ХБ в ПНКЖ (24 больных, I группа) и острый аппендицит (27 больных, II группа). Проведён имидж-анализ гистологических срезов, окрашенных гематоксилином-эозином и методом ИГХ на белок S100 и ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA).

Результаты: имидж анализ показал наличие статистически значимо более высокой удельной площади и численной плотности ($p < 0,05$) иммунореактивных клеток при окрашивании на белок S100, а также численной плотности интрамуральных ганглиев ($p < 0,05$) на фоне минимальных гистологических изменений в стенке червеобразного отростка у больных I группы по сравнению со II группой. При этом численная плотность PCNA-иммунореактивных клеток была статистически значимо выше у больных II группы на фоне выраженных воспалительных изменений в червеобразном отростке ($p < 0,01$). В биоптатах I группы больных также отмечалась статистически значимо большая численная плотность герминативных центров лимфоидных узелков ($p < 0,05$), при том что численная плотность в них макрофагов, захвативших апоптозные тельца, была более высокой у больных II группы ($p < 0,001$).

Заключение: данные результаты демонстрируют различия нейроиммунных показателей в червеобразном отростке при двух описанных нозологиях и указывают на возможную роль аппендикулярного нейрального компонента как предпосылки развития синдрома ХБ в ПНКЖ у детей.

Ключевые слова: червеобразный отросток, шванновская клетка, белок S100, ядерный антиген пролиферирующих клеток, хронический абдоминальный синдром.

Для цитирования: Капитонова МЮ, Брохи ИБ, Гупало СП, Смирнов АВ, Петренюк ВС, Ахмад А. Роль шванновских клеток в патологии червеобразного отростка у детей. Вестник Авиценны. 2023;25(4):466-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-466-477>

THE ROLE OF SCHWANN CELLS IN THE PATHOLOGY OF THE HUMAN APPENDIX IN CHILDREN

М. КАПИТОНОВА¹, И.Б. БРОХИ¹, С. ГУПАЛО², А.В. СМІРНОВ³, В.С. ПЕТРЕНЮК⁴, А. АХМАД⁵

¹ Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Kota Samarahan, Malaysia

² Saint James School of Medicine, Valley, Anguilla

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

⁴ Municipal Clinical Emergency Hospital № 7, Volgograd, Russian Federation

⁵ Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA, Sungai Buloh, Malaysia

Objective: To compare the immunohistochemical (IHC) characteristics of appendices removed from children with acute appendicitis and chronic pain syndrome (CP) in the right lower quadrant of the abdomen (RLQA), as well as to define clinical and morphological correlations.

Methods: The structure of fifty-one appendices of children aged 5-14 years who underwent appendectomy for chronic appendicitis/CP in the RLQA (24 patients, Group 1) and acute appendicitis (27 patients, Group 2) was assessed. Image analysis of histological sections stained with hematoxylin-eosin and immunohistochemically for S100 protein and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) was performed.

Results: Image analysis showed the presence of a significantly higher volume density (VD) and numerical density (ND) ($p < 0.05$) of immunoreactive cells when stained for S100 protein, as well as the ND of intramural ganglia ($p < 0.05$) against the background of minimal histological changes in the wall of the appendix in patients of Group 1 compared to Group 2. On the contrary, the ND of PCNA-immunoreactive cells was significantly higher in patients of Group 2 against the background of pronounced inflammatory changes in the appendix ($p < 0.01$). In the biopsy samples of the Group 1 patients, a significantly higher ND of the lymphoid nodule germinal centers was also noted ($p < 0.05$), while the ND of tingible body macrophages was higher in Group 2 patients ($p < 0.001$). These results demonstrate differences in neuroimmune parameters in the appendices in the two described nosologic groups and indicate the possible role of the appendiceal neural component as a prerequisite for developing CP in the RLQA in children.

Keywords: Appendix, Schwann cell, S100 protein, PCNA, appendicitis, chronic abdominal syndrome.

For citation: Kapitonova MYu, Brokhi IB, Gupalo SP, Smirnov AV, Petrenyuk VS, Akhmad A. Rol' shvannovskikh kletok v patologii cherveobraznogo otrostka u detey [The role of Schwann cells in the pathology of the human appendix in children]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):466-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-466-477>

ВВЕДЕНИЕ

Описанная несколько десятилетий назад «нейрогенная аппендикопатия», предположительно лежащая в основе синдрома ХБ в ПНКЖ, до сих пор является не до конца понятой и, по мнению ряда авторов, недооценённой нозологией, данные о которой в литературе весьма ограничены [1-4]. Данная нозология не является общепринятой, поскольку у неё отсутствуют чёткие диагностические критерии: как клинические, так и радиологические/лабораторные [4]. По данным различных авторов, нейрогенная аппендикопатия встречается у 10%-25% всех больных, которым на дооперационном этапе клинически был поставлен диагноз острого аппендицита, причём у детей этот показатель выше, чем у взрослых [1-3, 5, 6]; однако ни во время, ни после операции в аппендиксе ни макро- ни микроскопически не удавалось обнаружить отчётливых воспалительных изменений, что позволило бы определить данные аппендэктомии как «негативные» [7], а воспаление червеобразного отростка как «неострое» [1]. Как правило, дооперационные клинические и рентгенологические данные у больных с «позитивными» и «негативными» аппендэктомиями не различались [1, 3]. Данные по распространённости нейрогенной аппендикопатии у детей не совпадают у разных авторов: одни считают её распространённой у детей (8% от всех случаев аппендэктомий) [8], другие находили её у 5% детей (против 24% у взрослых), в том числе до 13 лет – лишь у 1% [9].

Недавно было определено три критерия нейрогенной аппендикопатии: клиника острого аппендицита, отсутствие воспаления гистологически и наличие S100-позитивных клеток/пролиферация шванновских клеток [3]. Тем не менее, даже в отсутствие признаков острого воспаления в аппендиксе у таких больных определяются патологические микроскопические изменения, демонстрирующие, в первую очередь, пролиферацию нервных волокон, обуславливающую возникновение рекуррентных или хронических абдоминальных болей, в связи с чем патологический процесс определяется как нейрогенная аппендикопатия или нейрогенный аппендицит, при котором показано хирургическое лечение [1, 3].

Поиски патологических изменений в невоспалённом аппендиксе у больных с «негативными» аппендэктомиями были направлены, в частности, на обнаружение повышенного содержания нейропептидов и признаков нарушения пептидергической иннервации, связанной с такими нейропептидами, как субстанция Р (SP), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), связанный с ростом белок 43 (GAP-43), уровень которых был выше у «неострых» аппендиксов, по сравнению с «острыми», а нервные волокна были тесно ассоциированы с лимфоидными клетками на поверхности фолликулов [1]. Именно с нейропролиферативными изменениями в невоспалённом аппендиксе связывали патофизиологию ХБ в ПНКЖ, а подобную гистологическую картину предлагали определить как нейроиммунный аппендицит [1]. Сложились представления о роли энтеральной нервной системы в регуляции иммунного ответа на воспалительную реакцию [10]. Однако другими авторами получены иные данные по экспрессии нейтральных маркеров [11]: содержание субстанции Р было одинаковым при острым и неострым аппендиците, а VIP и вовсе оказался стати-

INTRODUCTION

Neurogenic appendicopathy, described several decades ago, supposedly underlying the CP syndrome in RLQA, remains poorly understood. According to several authors, it is an underestimated pathology, with scarce data in the literature [1-4]. This nosology is not generally accepted because it lacks clear diagnostic criteria, both clinical and radiological/laboratory ones [4]. Multiple authors have reported that neurogenic appendicopathy occurs in 10%-25% of all patients diagnosed with acute appendicitis at the preoperative stage. This number is higher in children than adults [1-3, 5, 6]. However, no distinct inflammatory changes were observed either macroscopically or microscopically during or after the operation in the appendix. This finding led to the definition of the appendectomy as "negative" [7] and the inflammation of the appendix as "not acute" [1]. Patients with "positive" or "negative" appendectomies had similar preoperative clinical and radiographic data [1, 3]. The prevalence of neurogenic appendicopathy in children varies among authors. Some believe it to be common (8% of all appendectomy cases), while others found it in only 5% of children (compared to 24% in adults), with just 1% occurring in children under 13.

Recently, three criteria for neurogenic appendicopathy have been defined: clinical evidence of acute appendicitis, absence of inflammation histologically, and the presence of S100 protein-positive cells/Schwann cell proliferation [3]. However, even in the absence of signs of acute inflammation in the appendix, pathological microscopic changes are found in such patients, demonstrating the proliferation of nerve fibers primarily, causing recurrent or chronic abdominal pain; therefore, the pathological process is defined as neurogenic appendicopathy or neurogenic appendicitis, which is considered an indication for surgical treatment [1, 3].

The search for pathological changes in the non-inflamed appendix in patients with "negative appendectomies" was aimed in particular at detecting increased levels of neuropeptides and signs of impaired peptidergic innervation associated with such neuropeptides as substance P (SP), vasoactive intestinal peptide (VIP), growth-associated protein 43 (GAP-43), the levels of which were higher in "non-acute" appendices compared to "acute" ones, and nerve fibers were closely related to the lymphoid cells on the surface of the lymphoid nodules [1]. The pathophysiology of CP in the RLQA was associated with neuroproliferative changes in the non-inflamed appendix; therefore, this syndrome was defined as neuroimmune appendicitis [1]. The role of the enteric nervous system in the regulation of the immune response to the inflammatory reaction was considered [10]. However, other authors obtained different data on the expression of neural markers in CP in the RLQA [11]: the level of substance P was the same in acute and "non-acute" appendicitis, and VIP was significantly higher in acute appendicitis. At the same time, the content of protein S100-positive structures in patients with CP in RLQA did not exceed that in patients with histologically confirmed acute appendicitis [10, 12, 13].

стически значимо выше при остром аппендиците, в то время как содержание S100-позитивных структур у больных с ХБ в ПНКЖ не превышало таковое у больных с подтверждённым гистологически острым аппендицитом [10, 12, 13].

Аппендикулярную фолликулярную гиперплазию считают индикатором хронического аппендицита у детей, а степень её выраженности – прогностическим критерием исчезновения синдрома ХБ после аппендэктомии [14]. Утолщение собственной пластинки при данном состоянии может приводить к гипердиагностике острого аппендицита, так как при сонографии обуславливает появление несжимаемого при компрессии аппендикса диаметром 6-8 мм [15].

По наблюдениям других авторов, среди «неострых аппендиксов» лишь в 16% случаев червеобразный отросток выглядит макроскопически нормальным, в то время как в остальных – отмечают инъецирование сосудов (81%) и изменения, указывающие на хронический характер патологического процесса (2%), а микроскопически лишь 5% аппендиксов оказываются не изменёнными, у остальных, помимо нейрогенной аппендикопатии (14% случаев), наблюдаются признаки хронического воспаления (39% случаев) [2].

Приведённые данные демонстрируют противоречивость существующих представлений о патогенезе и гистологической картине синдрома ХБ в ПНКЖ и нейрогенных аппендикопатий и вызывают необходимость их уточнения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение ИГХ характеристик червеобразных отростков, удалённых у детей с острым аппендицитом и синдромом ХБ в ПНКЖ, а также проведение клинико-морфологических корреляций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данном исследовании ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов с острым аппендицитом и синдромом ХБ в ПНКЖ/хроническим аппендицитом, которым была произведена аппендэктомия в 2008-2012 гг. в детских хирургических отделениях № 1 и № 2 Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 7 города Волгограда. Возраст пациентов был в диапазоне от 5 до 14 лет. Данные клинических, лабораторных и инструментальных (УЗИ, ФГДС, фиброколоноскопия, рентгеноскопия толстой кишки) исследований, а также консультаций смежных специалистов были сведены в таблицы. Всего проанализирована 51 история болезни.

Критерии включения: возраст до 14 лет, аппендэктомия в анамнезе, наличие данных о наблюдении за больным на протяжении более 7 месяцев (для больных с синдромом ХБ в ПНКЖ).

Критерии исключения: недоступность необходимых клинических данных, гангренозный аппендицит и осложнённые формы острого аппендицита.

На основании клинических данных и результатов гистологического исследования удалённых червеобразных отростков больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с минимальными гистологическими изменениями в стенке червеобразного отростка (24 больных), с наличием мезаденита в 14 случаях (58%). Во вторую группу вошли больные с подтверждённым гистологически диагнозом острого флегмонозного аппендицита (27 больных). Продолжительность заболевания до аппендэктомии составила у больных I группы от 11 до 32 месяцев, у больных II группы – до 24 часов.

Аппендичеальная фолликулярная гиперплазия считается индикатором хронического аппендицита у детей, а степень её выраженности является прогностическим критерием для восстановления хронического болевого синдрома после аппендэктомии [14]. Она может вызывать утолщение собственной пластинки и приводить к гипердиагностике острого аппендицита, так как при сонографии обуславливает появление несжимаемой при компрессии аппендикса диаметром 6-8 мм [15].

Другие авторы сообщают, что только 16% «неострых» аппендиксов выглядят внешне нормально. В отличие от них, 81% имеют кровеносные инъекции, а 2% показывают изменения, указывающие на хронический патологический процесс. Микроскопически, только 5% аппендиксов остались неизменными, в то время как остальные, помимо признаков нейрогенной аппендикопатии, наблюдаются у 14% случаев, а признаки хронического воспаления – у 39% случаев [2].

Литературные источники демонстрируют inconsistent concepts о CP синдроме в RLQA/нейрогенной аппендикопатии, подчеркивая необходимость уточнения его патогенеза и гистологического appearances.

PURPOSE OF THE STUDY

Для сравнения иммуногистохимических (ИГХ) характеристик аппендиксов, удалённых у детей с острым аппендицитом и CP синдромом в RLQA, а также для определения клинических и морфологических корреляций.

METHODS

В данном исследовании ретроспективно проанализированы медицинские истории пациентов с острым аппендицитом и CP синдромом в RLQA/хроническим аппендицитом, которым была произведена аппендэктомия в 2008-2012 гг. в детских хирургических отделениях № 1 и № 2 Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 7 города Волгограда. Возраст пациентов был в диапазоне от 5 до 14 лет. Данные клинических, лабораторных, инструментальных (ультразвук, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, флюороскопия) и консультаций специалистов были сведены в таблицы. Всего проанализировано 51 медицинских записей.

Критерии включения: <14 лет, история аппендэктомии, >7 месяцев наблюдения (CP синдром в RLQA).

Критерии исключения: недоступность необходимых клинических данных, гангренозный аппендицит, осложнённые формы острого аппендицита.

На основании клинических данных и результатов гистологического исследования удалённых аппендиксов, пациенты были разделены на две группы. Группа I включала 24 пациента с минимальными изменениями в стенке аппендикса, из которых 14 имели мезентерический аденит. Группа II включала пациентов с гистологически подтверждённым диагнозом острого флегмонозного аппендицита (27 пациентов). Продолжительность заболевания до аппендэктомии у пациентов Группы I была от 11 до 32 месяцев, а у пациентов Группы II – до 24 часов.

Гистологические срезы толщиной 3 мкм были подготовлены из архивных параффиновых блоков вермиформных аппендиксов с помощью ротационного микротом Microm HM 306 (Karl Zeiss, Германия) с последующим гематоксилин-эозин и ИГХ стрептавидин-биотином-пероксидазным окрашиванием. ИГХ анализ проводился в соответствии с рекомендациями производителей реагентов в соответствии с требованиями для ИГХ исследований, следуя принципам хорошей лабораторной практики. Параффиновые срезы помещали на поли-L-лизин-покрытые слайды (Thermo Fisher Scientific, США) и депарафинизировали. Эндоген-

С архивных парафиновых блоков червеобразных отростков на ротационном микротоме Microm HM 306 (Karl Zeiss, Germany) изготавливались гистологические срезы толщиной 3 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином-эозином и иммуногистохимически стрептавидин-биотин-пероксидазным методом. ИГХ анализ проводился в соответствии с рекомендациями фирм-производителей реактивов с соблюдением требований, предъявляемых к ИГХ исследованию в соответствии с принципами добросовестной лабораторной практики. Парафиновые срезы помещались на адгезионные предметные стёкла Menzel-Glaser (Thermo Fisher Scientific, USA), депарафинировались, эндогенная пероксидаза подавлялась выдерживанием в 3% растворе перекиси водорода в метаноле; восстановление антигена (кроме окрашивания на белок S100) проводилось в официальном растворе для восстановления антигена #S100 (DAKO, Denmark); уменьшение неспецифического окрашивания обеспечивалось выдерживанием срезов в белковом блокаторе, не содержащем сыворотки, #X0909 (DAKO, Denmark). Окрашивание проводилось в иммуностейнере Shandon™ Sequenza (Thermo Fisher Scientific, USA) инкубацией в растворе первичного антитела, затем вторичного биотин-связанного антитела, стрептавидин-пероксидазного комплекса #K0377 (DAKO, Denmark) разведении 1:50 и 0,05% растворе диаминбензидина в 0,03% растворе перекиси водорода с последующей докраской гематоксилином Харриса. Обезвоженные и просветлённые срезы заключались в среду для заключения ИГХ окрашенных срезов #S3026 (DAKO, Denmark).

Для ИГХ исследования использовались поликлональные антитела против белка S100, #Z0311 (DAKO, Denmark) для выявления шванновских клеток и моноклональные антитела против PCNA (клон PC10) – ядерного антигена пролиферирующих клеток, MCA1558 (AbDSerotec, USA) – для определения уровня клеточной пролиферации. При ИГХ окрашивании срезов червеобразного отростка использовались как негативные бессубстратные контроли, так и позитивные контроли с использованием архивных срезов лимфатических узлов и толстой кишки.

ИГХ окрашенные срезы оценивались количественно посредством цифрового анализа с помощью микроскопа Eclipse E600 и камеры Coolpix 995 (Nikon, Japan) в программе Image-Pro+ 8.0 (Media Cybernetics, USA). С помощью имидж анализа определялась удельная площадь и численная плотность иммунореактивных клеток, а также площадь интрамуральных ганглиев их численная плотность, численная плотность лимфоидных узелков (герминативных центров) на 5 мм длины аппендикса, а также численная плотность их макрофагов, захвативших апоптозные тельца.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Excel с вычислением средней арифметической, среднеквадратического отклонения, средней ошибки средней арифметической, коэффициента корреляции Пирсона для нормальных распределений, необходимого числа исследования; различия средних по критерию Стьюдента. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Исследование поддержано грантом Министерства высшего образования Малайзии FRGS/2/2013/SKK01/UITM/01/4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическая картина у больных I группы в большинстве случаев сводилась к незначительным атрофическим изменениям в стенке червеобразного отростка, в ряде случаев к её лёгкому фиброзированию и наличию незначительных циркуляторных расстройств в виде полнокровия и краевого стояния эритроцитов

enous peroxidase was suppressed by exposure to a 3% solution of hydrogen peroxide in methanol; antigen retrieval (except for S100 protein staining) was carried out in official antigen retrieval solution, #S100 (DAKO, Denmark) reduction of nonspecific staining was provided by serum-free protein blocker #X0909 (DAKO, Denmark). Staining was carried out in a Shandon™ Sequenza immunostainer (Thermo Fisher Scientific, USA) by incubation in a solution of primary antibody, a secondary biotin-linked antibody, streptavidin-peroxidase complex #K0377 (DAKO, Denmark) at a dilution of 1:50 and a 0.05% solution of diaminobenzidine in a 0.03% solution of hydrogen peroxide, followed by counterstaining with Harris hematoxylin. Dehydrated and cleared sections were mounted in mounting medium #S3026 (DAKO, Denmark).

For IHC studies, polyclonal antibodies against S100 protein #Z0311 (DAKO, Denmark) were used to detect Schwann cells, and monoclonal antibodies against PCNA (clone PC10), a nuclear antigen of proliferating cells, MCA1558 (AbDSerotec, USA) to determine the level of cell proliferation. Negative substrate-free controls and positive controls from archival lymph nodes and colon were used in IHC staining.

Digital analysis was applied to quantitatively analyze the IHC sections using Eclipse E600 Microscope, Coolpix 995 digital camera (Nikon, Japan), and Image-Pro+ 8.0 software (Media Cybernetics, USA). VD and ND of immunoreactive cells, size of the intramural ganglia and their ND, the ND of lymphoid nodule germinal centers per 5 mm of the appendix length, and tingible body macrophages.

The obtained data was processed using Excel software to calculate the mean, standard deviation, mean error, Pearson correlation coefficient for normal distributions, and minimal sample size. Student's test was used for statistics of differences with $p < 0.05$ significance level.

The study was supported by grant of the Malaysian Ministry of Higher Education FRGS/2/2013/SKK01/UITM/01/4/.

RESULTS

In most cases, the histological appearance of Group 1 patients specimens included minor atrophic changes in the wall of the appendix; in some cases, mild fibrosis and insignificant circulatory disorders in the form of plethora and adhesion of RBCs along the periphery of the vessel (Fig. 1, 2). At the same time, patients in Group II displayed edema of the appendicular wall, abundant inflammatory cell infiltration, and severe microcirculation alterations with numerous congested, thrombosed blood vessels and local hemorrhages (Fig. 3, 4).

In both groups' specimens, intramural ganglia were detected in the submucosa and muscularis externa, but in Group 1, they were more frequent and extensive. Lymphoid nodules were identified in the lamina propria and submucosa of biopsy specimens of both groups. In Group II patients, the boundaries of lymphoid nodules were obscured due to the abundant infiltration of inflammatory cells in the appendicular wall. In the biopsy specimens of Group II, an abundance of large macrophages capturing apoptotic bodies created a "starry sky" appearance within the lymphoid nodules. Macrophages were also present in Group 1 lymphoid nodules' germinal centers but in smaller quantities and sizes.

IHC staining with S100 protein revealed immunopositive cells in all layers of Group 1 biopsy specimens, with high density in the submucosa and muscularis externa (Fig. 5). It was observed

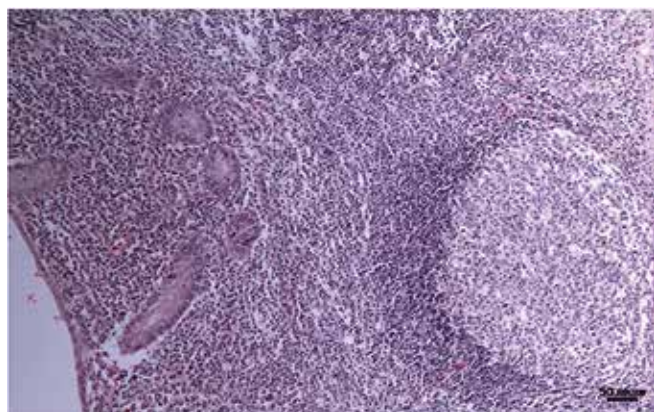


Рис. 1 Червеобразный отросток больного 8 лет с ХБ в ПНКЖ. Микрофотография, окраска Г-Э

Fig. 1 The appendix of an 8-year-old patient with CP in the RLQA. Micrograph (hematoxylin and eosin [H&E], intermediate power)

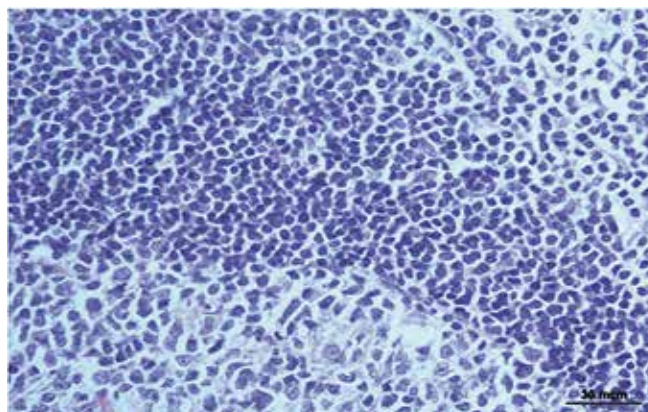


Рис. 2 Червеобразный отросток больного 12 лет с ХБ в ПНКЖ. Микрофотография, окраска Г-Э

Fig. 2 The appendix of a 12-year-old patient with CP in the RLQA. Micrograph (hematoxylin and eosin [H&E], high power)

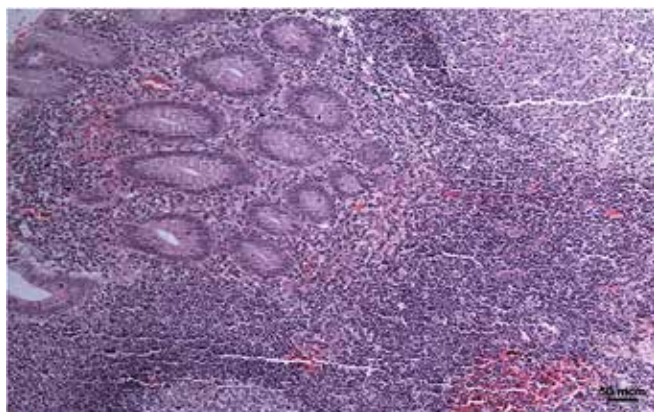


Рис. 3 Червеобразный отросток больного 11 лет с острым гнойным аппендицитом. Эпителий представлен в основном колоноцитами и небольшим количеством бокаловидных клеток в состоянии отёка и пикноза. Собственная пластинка слизистой сдавлена нейтрофильным инфильтратом и гиперпластическим лимфоцитарным инфильтратом. Кровеносные сосуды с явлениями застоя и тромбоза. Лимфоидные узелки с диффузной нейтрофильной инфильтрацией, отёком и локальными кровоизлияниями. Микрофотография, окраска Г-Э

Fig. 3 The appendix of an 11-year-old patient with acute purulent appendicitis. The epithelium is represented mainly by colonocytes and a small number of goblet cells with edema and pyknosis. The lamina propria is compressed by a neutrophilic infiltrate and a hyperplastic lymphocytic infiltrate. Blood vessels with signs of congestion and thrombosis. Lymphoid nodules with diffuse neutrophilic infiltration, edema, and local hemorrhages. Micrograph (hematoxylin and eosin [H&E], intermediate power)

(рис. 1, 2). В то же время у больных II группы отмечались явления отёка, обильной воспалительно-клеточной инфильтрации и выраженных расстройств микроциркуляции с многочисленными застойными, тромбированными кровеносными сосудами, локальными кровоизлияниями (рис. 3, 4).

Интрамуральные ганглии присутствовали в подслизистой основе и мышечной оболочке биоптатов обеих групп, однако в I группе они определялись чаще и были больше по размерам. Лимфоидные узелки определялись в собственной пластике слизистой и подслизистой основе биоптатов обеих групп. В ряде случаев из-за обильной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами в

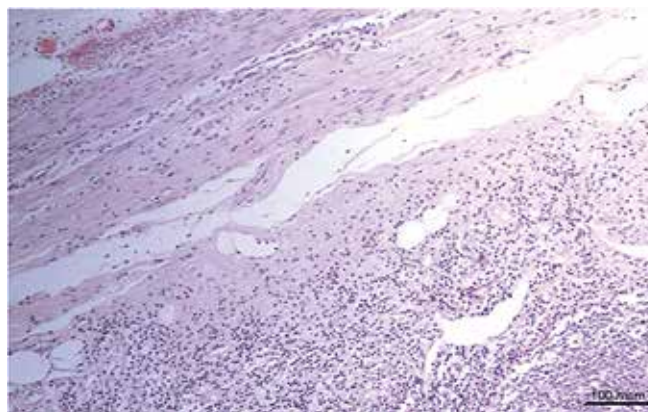


Рис. 4 Червеобразный отросток больного 6 лет с острым гнойным аппендицитом. Подслизистая основа утолщена из-за отёка и воспалительной инфильтрации. Граница лимфоидного узелка не визуализируется из-за диффузной инфильтрации. Мышечная оболочка утолщена из-за отёка и рассеянной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами. Кровеносные сосуды застойны и тромбированы. Микрофотография, окраска Г-Э

Fig. 4 The appendix of a 6-year-old patient with acute purulent appendicitis. The submucosa is thickened due to edema and inflammatory infiltration. The border of the lymphoid nodule is obscured due to diffuse neutrophilic infiltration. The muscularis externa is thickened due to edema and scattered inflammatory cell infiltration. Blood vessels are congested and thrombosed (hematoxylin and eosin [H&E]. Micrograph, intermediate power)

that the cells were much less frequently seen in the biopsy samples of Group II (Fig. 6).

The findings from the image analysis have been illustrated in Figures 7 and 8.

Biopsy specimens from Group I showed significantly higher VD and ND of S100-protein+ compared to Group II ($p < 0.05$).

PCNA immunoreactive cells were found in the epithelium, lamina propria, and submucosa of the vermiform appendix, with the highest density in lymphoid nodules of both groups (Fig. 9, 10). PCNA IHC staining was used for detection.

биоптатах II группы больных, границы лимфоидных узелков определялись с трудом. В лимфоидных узелках биоптатов II группы наблюдалась картина «звёздного неба» – обилие крупных макрофагов захвативших апоптозные тельца. Эти макрофаги определялись и в герминативных центрах лимфоидных узелков I группы, но меньших размеров и, видимо, в меньших количествах.

ИГХ окрашивание на белок S100 биоптатов I группы показало присутствие иммунопозитивных клеток в собственной пластинке, мышечной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе и мышечной оболочке, нередко плотность клеток была высокой, особенно в подслизистой основе и мышечной оболочке (рис. 5). В биоптатах II группы они встречались значительно реже (рис. 6).

Результаты имидж-анализа представлены на рис. 7, 8.

Как следует из результатов морфометрического исследования, и удельная площадь, и численная плотность S100-иммунореактивных клеток была статистически значимо выше в биоптатах I группы по сравнению со II группой ($p < 0,05$).

ИГХ окрашивание на PCNA показало наличие иммунореактивных клеток в эпителии, в собственной пластинке и подслизистой основе червеобразного отростка. Наибольшая их плотность отмечалась в лимфоидных узелках в биоптатах обеих групп (рис. 9, 10).

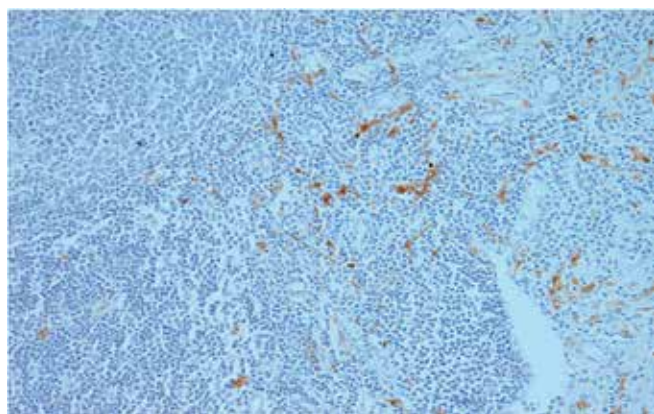


Рис. 5 Червеобразный отросток больного 10 лет с хроническим аппендицитом. Множественные иммунопозитивные клетки в стенке отростка. Окраска на белок S100, докраска гематоксилином. Микрофотография, объектив $\times 20$

Fig. 5 The appendix of a 10-year-old patient with chronic appendicitis. Multiple S-100 protein immunopositive cells in the wall of the appendix. The IHC stain for S100 protein counterstained with hematoxylin. Micrograph (intermediate power)

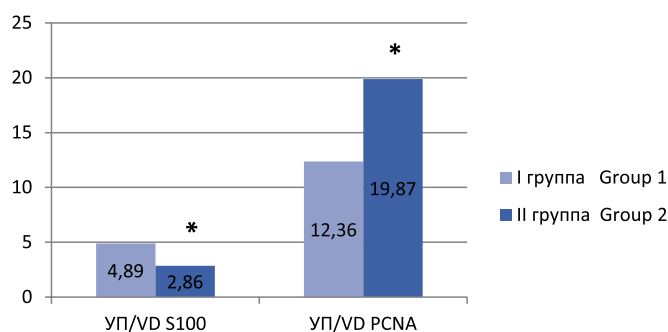


Рис. 7 Удельная площадь (УП, %) белок S100 и PCNA-иммунореактивных клеток, $M \pm m$. * – $p < 0,05$

Fig. 7 VD (%) of S100 protein and PCNA+ cells, $M \pm m$. * – $p < 0.05$

Image analysis of biopsy samples from Group II patients had significantly higher VD and ND of PCNA-immunoreactive cells compared to Group I ($p < 0.05$). Due to abundant inflammatory cell infiltration of the lamina propria and submucosa, only the germinal centers of the lymphoid nodules were included in the morphometric analysis for patients in Group II. Images analysis revealed that the ND of germinal centers was significantly higher ($p < 0.05$) in Group I biopsy specimens. On the other hand, the ND of tingible body macrophages was significantly higher in Group II biopsy specimens ($p < 0.001$) (as shown in Fig. 11 and 12).

Upon analyzing the submucosal and myoenteric plexuses, the intramural ganglia of biopsy samples from Group 1 demonstrated a significantly higher area and ND than Group 2.

Thus, our appendix analysis in both patient groups showed multidirectional neuroimmune changes.

Our data on the prevalence of Schwann cells and intramural ganglia do not match those of several other authors. According to some authors, the pain syndrome is more pronounced in acute appendicitis, and the proportion of neural elements is higher than

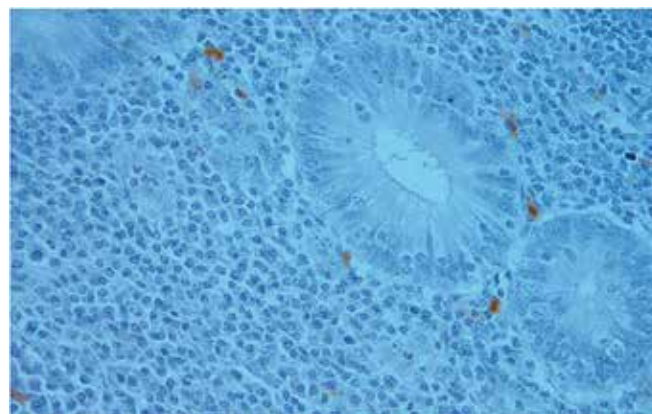


Рис. 6 Червеобразный отросток больного 7 лет с острым гнойным аппендицитом. Единичные иммунопозитивные клетки в собственной пластинке слизистой вокруг крипт. ИГХ окраска на белок S100, докраска гематоксилином. Микрофотография, объектив $\times 40$

Fig. 6 The appendix of a 7-year-old patient with acute purulent appendicitis. Occasional S-100 protein immunopositive cells in the lamina propria around the crypts. IHC staining for S100 protein, counterstaining with hematoxylin. Micrograph (high power)

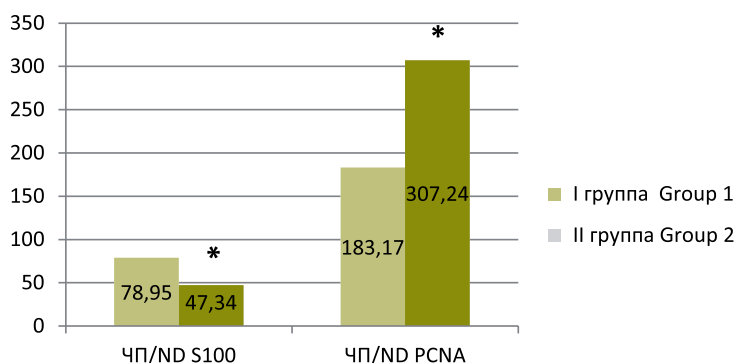


Рис. 8 Численная плотность (ЧП, мм^2) белок S100 и PCNA-иммунореактивных клеток, $M \pm m$; * – $p < 0,05$

Fig. 8 ND (mm^2) of S100 protein and PCNA+ cells, $M \pm m$; * – $p < 0.05$

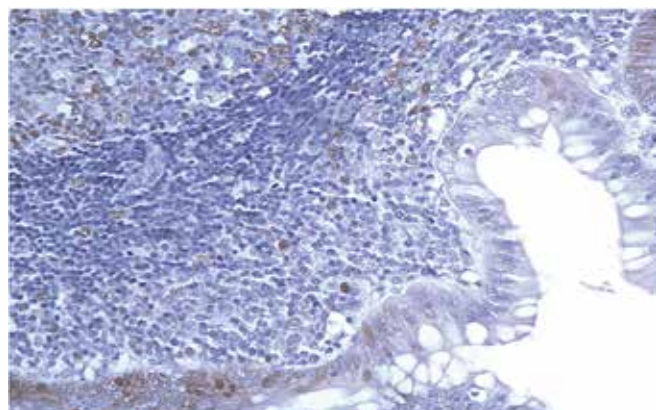


Рис. 9 Червеобразный отросток больного 14 лет с хроническим аппендицитом. Окраска на PCNA, докраска гематоксилином. Микрофотография, объектив $\times 20$.

Fig. 9 The appendix of a 14-year-old patient with chronic appendicitis. Multiple PCNA immunopositive cells in the epithelium, lamina propria, and submucosa of the appendix. IHC staining for PCNA, counterstaining with hematoxylin. Micrograph (intermediate power)

Имидж анализ показал статистически значимо более высокую удельную площадь и численную плотность PCNA-иммунореактивных клеток в биоптатах II группы больных по сравнению с I группой ($p < 0,05$). В связи с тем, что у больных II группы границы лимфоидных узелков были размыты из-за обильной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами собственной пластинки и подслизистой основы, в морфометрический анализ включались только их герминативные центры. Имидж анализ показал, что численная плотность герминативных центров была статистически значимо выше ($p < 0,05$) в биоптатах I группы, в то время как численная плотность в них макрофагов, захвативших апоптозные тельца, была значимо выше в биоптатах II группы ($p < 0,001$) (рис. 11, 12).

Имидж анализ интрамуральных ганглиев, относящихся в подслизистому и миоэнтеральную сплетения, показал, что в биоптатах I группы их площадь и численная плотность были статистически значимо больше, чем во II группе.

Таким образом, проведенный морфометрический анализ показал разнонаправленность нейроиммунных сдвигов в червеобразном отростке больных I и II групп.

Наши данные о распространенности шванновских клеток и интрамуральных ганглиев не совпадают с результатами ряда авторов. По данным некоторых исследователей, при остром аппенди-

Рис. 11 Численная плотность (ЧП, мм^{-2}) интрамуральных ганглиев (ИГ) и герминативных центров лимфоидных узелков (ЛУ), $M \pm m$; * – $p < 0,05$

Fig. 11 ND (mm^{-2}) of intramural ganglia and germinal centers of lymphoid nodules, $M \pm m$; * – $p < 0.05$

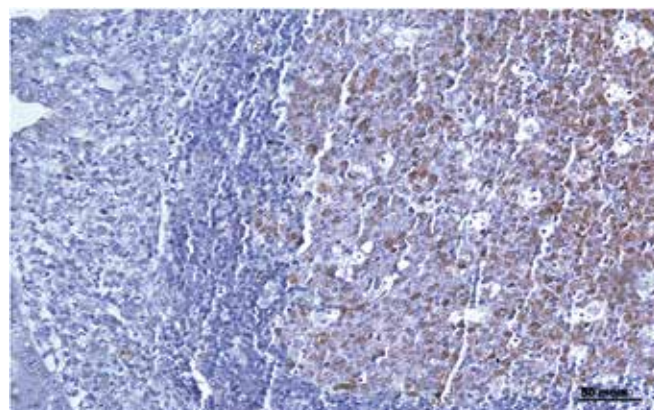
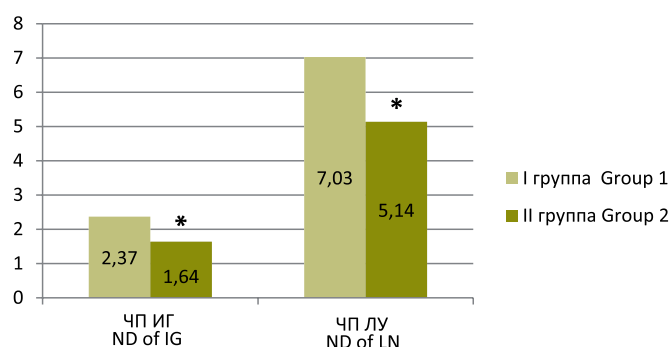


Рис. 10 Червеобразный отросток больного 13 лет с острым гнойным аппендицитом. Многочисленные иммунопозитивные клетки в герминативном центре лимфоидного узелка, содержащим многочисленные макрофаги с апоптозными тельцами. Окраска на PCNA, докраска гематоксилином. Микрофотография, объектив $\times 20$

Fig. 10 The appendix of a 13-year-old patient with acute purulent appendicitis. Multiple PCNA immunopositive cells in the germinal center of the lymphoid nodule contain numerous tingible body macrophages with apoptotic bodies. IHC staining for PCNA, counterstaining with hematoxylin. Micrograph (intermediate power)

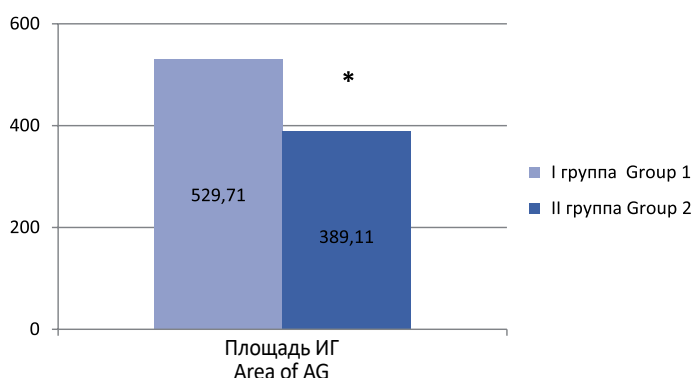
in chronic appendicitis. Some authors argue that the duration of pain in acute appendicitis is not long enough for the hyperplasia of nervous tissue elements to reach the high degrees described in some papers. They suggest that other triggering episodes often precede an actual episode of appendiceal pain.

DISCUSSION

The diagnosis of chronic appendicitis has always been debated and controversial [1]. In neurogenic appendicopathy, there is no neutrophilic infiltration of the appendix wall, nor are there erosions or intramural microabscesses. However, hyperplastic S100-positive nerve fibers are in the distal part of the appendix [3]. In the absence of signs of acute inflammation, the appearance of CP in RLQA may be due to neurochemical changes in the appendix, neuroproliferation, and the involvement of neuroendocrine cells that produce an increased amount of me-

Рис. 12 Численная плотность (ЧП, мм^{-2}) макрофагов, захвативших апоптозные тельца, в герминативных центрах и площадь интрамуральных ганглиев (ИГ, мм^2), $M \pm m$; * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$

Fig. 12 ND of tingible body macrophages (mm^{-2}) in germinal centers and area of intramural ganglia (mm^2), $M \pm m$; * – $p < 0.05$; *** – $p < 0.001$



ците выраженнее болевой синдром, и удельный вес нейральных элементов выше. Однако другие авторы считают, что при относительно короткой продолжительности болевого синдрома при остром аппендиците вряд ли гиперплазия нервной ткани смогла бы достигнуть такого высокого уровня, как это описывают некоторые авторы, если бы настоящему приступу аппендикулярных болей не предшествовали другие патологические процессы, приводящие к морфофункциональным изменениям в аппендиксе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существование такой нозологической единицы как хронический аппендицит всегда было спорным [1]. При нейрогенной аппендикопатии в червеобразном отростке нет ни нейтрофильной инфильтрации, ни эрозий, ни интрамуральных микроабсцессов, но есть гиперплазия нервных волокон, окрашиваемых на белок S100 в дистальной его части [3]. В отсутствие признаков острого воспаления появление ХБ в ПНКЖ может быть обусловлено нейрохимическими сдвигами в аппендиксе, нейропролиферацией и участием нейроэндокринных клеток, вырабатывающих повышенное количество медиаторов (синаптофизин, эналаза, PGP-9.5) [1, 13]. При отсутствии иных изменений, которые могут быть причиной возникновения этих болей, в подобных ситуациях с учётом клинической картины ряд авторов считает обоснованным диагноз хронического аппендицита или нейрогенной/нейроэндокринной аппендикопатии, а больные подлежат elective аппендэктомии, даже если нет никаких изменений, определяемых в аппендиксе радиологически до операции и макроскопически в ходе лапароскопии [16, 17]. У этих больных примерно в 20% случаев в аппендиксе не обнаруживают гистологических изменений, в 80% определяются незначительные изменения, указывающие на перенесённое воспаление; у 70% после аппендэктомии боли исчезают, а у остальных происходит резкое их уменьшение до 1 балла по шкале VAS [3, 17]. Избавление от болей в результате негативной аппендэктомии считают указанием на нейроиммунноэндокринную патологию аппендикса [18]. Вместе с тем, другие авторы [19] считают аппендикулярную нейрогенную гиперплазию редкой казуистикой (1 случай на 5 тысяч аппендэктомий).

Проанализировав гистологическую картину в червеобразных отростках у больных с синдромом ХБ в ПНКЖ и острым аппендицитом при ИГХ окрашивании на белок S100 мы обнаружили статистически значимое увеличение содержания шванновских клеток у первых, что согласуется с данными других авторов [3]. Так же, как и другие авторы, выдвигающие концепцию нейроиммунного аппендицита [1], мы наблюдали скопления шванновских клеток в собственной пластинке слизистой и подслизистой основе у маргинальной зоны лимфоидных узелков (при их отсутствии в герминативных центрах) у этой группы больных, что играет важную роль в патогенезе ХБ в ПНКЖ [1]. Наши результаты согласуются, таким образом, с представлениями других авторов о том, что нейропролиферация связана с увеличением продукции нейротрансмиттеров, таких как SP и VIP, которые, в свою очередь, вызывают спастические сокращения и аномальную перистальтику червеобразного отростка, провоцируя болевой синдром в отсутствие острых воспалительных изменений. Вместе с тем, ряд авторов [10] приводит другие данные, в частности о том, что увеличение количества S-100-позитивных клеток чаще наблюдается при остром аппендиците, чем при «неостром» (100% против 40%); другие [13] не подтверждают увеличения доли S100-позитивных структур у больных с неизменённым аппендиксом, удалённым на фоне клинической картины острого аппендицита; или [12] при

diators, such as synaptophysin, enolase, PGP-9.5 [1, 13]. If there are no other apparent causes for chronic abdominal pains, some authors suggest that chronic appendicitis or neurogenic/neuroendocrine appendicopathy could be the diagnosis. In such cases, elective appendectomy is recommended based on the patient's clinical picture, even if there are no radiological changes seen in the appendix before surgery and no gross changes detected during laparoscopy [16, 17]. Approximately 20% of the patients show no histological changes in the appendix, while the remaining 80% display minor changes indicating previous inflammation. In 70% of cases, pain disappears after appendectomy, while in the remaining cohort, pain sharply decreases to 1.0 points on the VAS scale [3, 17]. Relief from pain following negative appendectomy may indicate neuroimmunoendocrine pathology [18]. However, according to other authors [19], neurogenic hyperplasia of the appendix is considered a controversial, infrequent entity, with only one case found in every five thousand appendectomies.

After analyzing the tissue samples of appendices IHC stained for S100 protein, we found that patients with CP syndrome in RLQA had more Schwann cells than those with acute appendicitis. These findings are consistent with previous studies conducted by other researchers [3]. We have observed increased numbers of Schwann cells in the lamina propria and submucosa at the marginal zone of lymphoid nodules in Group I patients, similar to what other authors have proposed as neuroimmune appendicitis. This plays a crucial role in the pathogenesis of CP in the RLQA [1]. Our findings show that neuroproliferation is linked to the production of neurotransmitters, such as SP and VIP. This can lead to spasmodic contractions and abnormal peristalsis of the appendix, causing pain even without acute inflammatory changes. These results are consistent with those of other authors who have studied this topic. According to some authors [10], there is a higher number of patients with an increased number of protein S-100-positive cells in acute appendicitis compared to the "non-acute" appendix (100% versus 40%). However, others [13] do not confirm an increase of protein S100-positive elements in patients with negative appendectomies. Meanwhile, another study [12] found similar patterns of hyperplasia of S100 protein-positive neural elements in patients with a clinical diagnosis of acute appendicitis, both confirmed and non-confirmed histologically. The contradictory results of previous studies could be due to differences in methodological approaches. Some authors used semi-quantitative methods to evaluate IHC stained samples, whereas we used highly accurate image analysis with minimal inter- and intra-observer variability. Our findings indicate a significant increase in S100-positive nerve fibers, which may be the underlying cause of CP in RLQA due to their proliferative nature. In addition, most of these studies included adult patients, while in our work, age over 14 years was an exclusion criterion. Age-related changes in the appendix start earlier than in other systems, including lymphoid organs. According to other authors [10], if there is evidence of neuronal hypertrophy in acute appendicitis, it is unlikely that this is the first episode. This is because the process of nerve fiber proliferation and neuronal hypertrophy takes time to occur, indicating chronicity. Hence, neuronal hyperplasia is more pronounced in chronic appendicitis despite the greater pain severity of acute appendicitis.

окрашивании на белок S100 обнаруживают сходные паттерны гиперплазии нейральных элементов у больных с клиническим диагнозом острого аппендицита, как подтверждённого, так и не подтверждённого гистологически. Одной из причин указанных противоречий могут быть методические подходы, поскольку перечисленные авторы использовали полуколичественные методы оценки ИГХ окрашенных препаратов, в то время как в наших исследованиях использовался высокоточный имидж анализ с минимальными различиями при оценке разными исследователями или одним и тем же исследователем, который показал увеличение числа белок S100-позитивных нервных волокон, пролиферация которых может быть причинным механизмом возникновения ХБ в ПНКЖ. Кроме того, в данные исследования были включены взрослые больные, в то время как в нашей работе возраст старше 14 лет был критерием исключения. Как известно, в аппендиксе, как и в других органах иммунной системы возрастные изменения появляются в организме значительно раньше других систем. При этом, как считают другие авторы [10], если при остром аппендиците выражена нейрональная гипертрофия, то можно усомниться в том что это процесс недавний, так как для достижения пролиферации нервных волокон и гипертрофии нейронов нужно время на то, чтобы пройти через серию молекулярных и клеточных событий, и не удивительно, что именно при хроническом аппендиците они выражены сильнее, несмотря на большую силу болей при остром аппендиците.

Описана субсерозная локализация миоэнтерального сплетения, что может быть причиной возникновения ХБ в ПНКЖ в связи с прямым раздражающим действием окружающих органов ЖКТ [20]. Мы не обнаружили подобного расположения интрамуральных ганглиев в аппендиксе, но, безусловно эти данные требуют более детального изучения с применением соответствующих методов выявления нервных волокон и глиальных клеток.

При «неостром» аппендиците описано увеличение лимфоидных узелков с выраженными герминативными центрами, а в собственной пластинке и подслизистой – рассеянная инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами и моноцитами [1]. Лимфоидная гиперплазия – одно из ранних проявлений при ХБ в ПНКЖ [14]. Аппендиксы, удалённые у больных с ХБ в ПНКЖ, были в 27% случаев аппендэктомий не изменены, а в остальных наблюдениях, помимо реактивной лимфоидной гиперплазии, имели признаки острого воспаления: застойные явления, воспалительноклеточный экссудат в просвете органа и подслизистый склероз. Если фолликулярная гиперплазия превышает 9 герминативных центров на 5 мм длины аппендикса (а такая гиперплазия статистически значимо чаще у отмечается у больных с хроническим аппендицитом), то данный признак становится предиктором разрешения болевого синдрома после аппендэктомии [14].

Данные по частоте обнаружения лимфоидной гиперплазии в аппендиксе отличаются у разных авторов. Считается, что она отмечается у 15-20% всех удалённых аппендиксов [5, 21]. При этом достоверной разницы в размере лимфоидных узелков в биоптатах больных с гистологически подтверждённым острым аппендицитом и при «негативных» аппендэктомиях обнаружено не было [22]; более 80% больных с «негативными» аппендэктомиями имели лимфоидную гиперплазию аппендикса, а с «позитивными» аппендэктомиями – 8% [5]. Лимфоцитоз также был статистически значимо выше при наличии лимфоидной гиперплазии. Если пусковым моментом к развитию хронического аппендицита считать обструкцию просвета, а она может быть вызвана лимфоидной гиперплазией, то последняя, как правило, обусловлена реакцией на попадание вирусного агента в лимфатические узлы брыжейки

The myoenteric plexus has been recently found to be located subserously, which may be directly irritated by the surrounding gastrointestinal organs and cause CP in the RLQA. [20]. We did not detect subserosal ganglia in the appendix in our samples. However, further investigation is needed to identify neurons and glial cells accurately.

In "non-acute" appendicitis, there is an increase in the number of lymphoid nodules with germinal centers. This is accompanied by infiltration of scattered lymphoid cells and monocytes in the lamina propria and submucosa [1]. Lymphoid hyperplasia is one of the early manifestations of CP in RLQA [14]. In 27% of the cases of appendectomies performed on patients with CP in RLQA, the removed appendices did not show any histological changes. However, in other cases, along with reactive lymphoid hyperplasia, the removed appendices exhibited acute inflammation, including congestion, inflammatory cells in the lumen of the organ, and submucosal sclerosis. The authors found no differences in signs of inflammation and fibrosis between appendices removed in patients with chronic appendicitis and other diseases not involving the appendix. If follicular hyperplasia exceeds 9 germinal centers per 5 mm of appendix length, it predicts pain resolution after appendectomy. This hyperplasia is more common in patients with chronic appendicitis than acute appendicitis [14].

The prevalence of lymphoid hyperplasia in the appendix varies among different authors. It is described in 15-20% of all removed appendices [5, 21]. According to other studies, there is no significant difference in the size of lymphoid nodules between patients with histologically confirmed acute appendicitis and those with "negative" appendectomies [22]. Over 80% of patients with "negative" appendectomies had lymphoid hyperplasia of the appendix, while only 8% of those with positive appendectomies showed the same change [5]. Lymphocytosis was also significantly higher in the presence of lymphoid hyperplasia. Appendicitis usually occurs when the appendix lumen is obstructed. This obstruction can be caused by lymphoid hyperplasia, usually caused by a viral agent that enters the mesenteric lymph nodes or lymphoid nodules of the appendix. It is believed that lymphoid hyperplasia requires a cluster of at least 10 nodules, with one being over 2 mm. It is unsurprising that in 7% of all appendectomies, there is a combination of features of acute appendicitis and lymphoid hyperplasia since lymphoid hyperplasia can cause luminal obstruction and acute appendicitis. This study aligns with the views of others [23] that acute appendicitis is often caused by obstruction of the appendix due to fecolith or lymphoid hyperplasia. However, these conditions are rarely found in patients with a fecolith and may instead be linked to a viral infection. During the early stages, lymphoid nodules are large and have a clear structure. However, as circulatory disorders and necrosis develop, the nodules become disorganized, the germinal centers' contours become obscured, and it is easy to overlook lymphoid hyperplasia as the cause of obstruction of the appendix and the development of the clinical picture of appendicitis.

Our observations showed that patients with CP in RLQA showed more significant lymphoid hyperplasia than patients with acute appendicitis, confirmed by histological analysis. However, patients with acute appendicitis had a significantly higher number of tingible body macrophages, indicating the multidirectional nature of morphogenetic events in the "non-acute" appendix.

аппендикса или в лимфоидные узелки аппендикса. Считается, что при лимфоидной гиперплазии скопление узелков должно иметь не менее 10 по численности, при этом в нём должен быть узелок более 2 мм в диаметре. Поскольку сама лимфоидная гиперплазия может вызвать обструкцию просвета и способствовать развитию острого аппендицита, не удивительно, что в 7% всех аппендэктомий обнаружено сочетание признаков острого аппендицита и лимфоидной гиперплазии. Это исследование перекликается с мнением других исследователей [23], что клиническая картина острого аппендицита развивается при обструкции червеобразного отростка, вызванной копролитом или лимфоидной гиперплазией, которая редко отмечается у больных с копролитами и предположительно связана с вирусной инфекцией. При этом на ранних стадиях лимфоидные фолликулы крупные, с чёткой структурой; однако с развитием циркулярных расстройств, некроза, наблюдается их дезорганизация, герминативные центры становятся нечёткими, контуры – размытыми, и на этой стадии лимфоидную гиперплазию, как причину обструкции червеобразного отростка и появления клинической картины аппендицита, легко пропустить.

В наших наблюдениях лимфоидная гиперплазия была статистически значимо более выраженной у больных с ХБ в ПНКВ по сравнению с пациентами с подтверждённым гистологически острым аппендицитом, однако число макрофагов, захвативших апоптозные тельца, было значимо выше у больных с острым аппендицитом, что свидетельствует о разнонаправленности морфогенетических событий, развивающихся в «неостром» червеобразном отростке. Кроме того, обнаружение мезаденита в 58,3% случаев у пациентов с ХБ в ПНКВ при минимальных гистологических изменениях в стенке червеобразного отростка может свидетельствовать о наличии фактора (вероятно, вирусной инфекции) способствующего развитию болевого синдрома и вовлечению в воспалительный процесс регионарных лимфатических узлов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование подтвердило существующее представление о роли нейроиммунного компонента в патогенезе хронического абдоминального синдрома у детей и показало значимость ряда новых релевантных гистологических показателей (численная плотность PCNA-позитивных клеток и макрофагов, захвативших апоптозные тельца) для дифференцировки данной патологии и острого аппендицита.

CONCLUSION

The study confirmed the current understanding of the role of the neuroimmune component in the pathogenesis of chronic abdominal syndrome in children. It showed several new histological indicators for differential diagnosis between CP in the RLQA and acute appendicitis (ND of PCNA-positive cells and tingible body macrophages).

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Sebastiano P, Fink T, di Mola FF, Weihe E, Innocenti P, Friess H, et al. Neuroimmune appendicitis. *Lancet*. 1999;354(9177):461-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10463-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10463-4)
2. Zdichavsky M, Gögele H, Blank G, Kraulich M, Meile T, von Feilitzsch M, et al. Histological characterization of appendectomy specimens with intraoperative appearance of vascular injection. *Surg Endosc*. 2013;27(3):849-53. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2523-x>
3. Peisl S, Burckhardt O, Egger B. Neurogenic appendicopathy: An underestimated disease-systematic review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(9):1995-2005. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03901-1>
4. Hussein MRA, Al Bshabshe A, Elhakeem AA, Elsamman MK. Neurogenic appendicitis: A reappraisal of the clinicopathological features and pathogenesis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1386. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061386>
5. Kaya A, Karaman K, Aziret M, Ercan M, Köse E, Kahraman YS, et al. The role of hematological parameters in distinguishing acute appendicitis from lymphoid hyperplasia. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(4):434-9. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.69027>

REFERENCES

6. Dohner E, Kierdorf F, Moreno P, Langer R, Zuber M, Fahrner R. Neurogenic appendicopathy: A rare differential diagnosis of acute appendicitis. *J Visc Surg*. 2023;S1878-7886(23)00035-8. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2023.02.006>
7. Güller U, Rosella L, McCall J, Brügger LE, Candinas D. Negative appendectomy and perforation rates in patients undergoing laparoscopic surgery for suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2011;98:589-95.
8. Sesia SB, Mayr J, Bruder E, Haecker FM. Neurogenic appendicopathy: Clinical, macroscopic, and histopathological presentation in pediatric patients. *Eur J Pediatr Surg*. 2013;23(3):238-42. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333119>
9. Franke C, Gerharz CD, Böhner H, Ohmann C, Heydrich G, Krämling HJ, et al. Neurogenic appendicopathy in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2002;12(1):28-31. <https://doi.org/10.1055/s-2002-25092>
10. Xiong S, Puri P, Nemeth L, O'Brian DS, Reen DJ. Neuronal hypertrophy in acute appendicitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(10):1429-33. <https://doi.org/10.5858/2000-124-1429-NHIAA>
11. Partecke LI, Thiele A, Schmidt-Wankel F, Kessler W, Wodny M, Dombrowski F, et al. Appendicopathy – a clinical and diagnostic dilemma. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(8):1081-9. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1677-x>

12. Amber S, Mathai AM, Naik R, Pai MR, Kumar S, Prasad K. Neuronal hypertrophy and mast cells in histologically negative, clinically diagnosed acute appendicitis: A quantitative immunophenotypical analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2010;29(2):69-73.
13. Petroianu A, Barroso TVV, Buzelin MA, Theobaldo BM, Tafuri LSA. Neuroendocrine appendicopathy in morphologically normal appendices of patients with diagnosis of acute appendicitis: *Diagnostic study. Ann Med Surg (Lond).* 2020;60:344-51. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.10.044>
14. Seifarth FG, Barry JN, Forse CL, Plesec TP, Worley S, Mahajan L. Appendiceal follicular hyperplasia: A possible indicator for chronic appendicitis in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2023 Jun 16. <https://doi.org/10.1089/lap.2023.0026>
15. Xu Y, Jeffrey RB, DiMaio MA, Olcott EW. Lymphoid hyperplasia of the appendix: A potential pitfall in the sonographic diagnosis of appendicitis. *AJR.* 2016;206(1):189-94. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14846>
16. Phillips AW, Jones AE, Sargen K. Should the macroscopically normal appendix be removed during laparoscopy for acute right iliac fossa pain when no other explanatory pathology is found? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19:392-4.
17. van Rossem CC, Treskes K, Loeza DL, van Geloven AA. Laparoscopic appendectomy for chronic right lower quadrant abdominal pain. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Oct;29(10):1199-202. doi: 10.1007/s00384-014-1978-8.
18. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroimmunoendocrine peptides on inflamed and morphologically normal appendices removed due to clinical acute appendicitis. *Int J Surg.* 2019;67:76-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.05.017>
19. Akbulut S, Tas M, Sogutcu N, Arikanoğlu Z, Basbug M, Ulku A, Semur H, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: A retrospective analysis and literature review. *World J Gastroenterol.* 2011;17(15):1961-70. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i15.1961>
20. Kubikova E, Sivakova I, Falougy HE, Perzelova A. Subserosal localization of myenteric ganglia in normal human appendix: Immunostaining with neuronal and glial markers. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(12):743-6. https://doi.org/10.4149/BLL_2018_135
21. Ucar Karabulut K, Erinanc H, Yonar A, Kisinma A, Ucar Y. Correlation of histological diagnosis and laboratory findings in distinguishing acute appendicitis and lymphoid hyperplasia. *Ann Surg Treat Res.* 2022;103(5):306-11. <https://doi.org/10.4174/ast.2022.103.5.306>
22. Gupta G, Srivastava SK, Mathur SK, Gupta V. Histomorphometric characteristics of human vermiform appendix with special reference to lymphoid tissue. *J Morphol Sci.* 2012;29(3):135-9.
23. Swischuk LE, Chung DH, Hawkins HK, Jadhav SP, Radhakrishnan R. Non-fecalith-induced appendicitis: Etiology, imaging, and pathology. *Emerg Radiol.* 2015;22(6):643-9. <https://doi.org/10.1007/s10140-015-1338-1>
24. Trivedi N, Gupta D, Sood R, Singh A, Tewari A, Agarwal Sh, et al. A review on placental tuberculosis. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research.* 2020;32(15):42-7. <https://doi.org/10.9734/jammr/2020/v32i1530605>
25. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology.* 2018;126(7):570-88. <https://doi.org/10.1111/apm.12847>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капитонова Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

SPIN-код: 5647-3218

Author ID: 121504

E-mail: kmarina@unimas.my

Брохи Имам Букс, доктор медицины, доцент кафедры семейной медицины, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

ORCID ID: 0000-0001-7574-2154

E-mail: bimam@unimas.my

Гупало Сергей Петрович, доктор медицины, доцент патологии, Сент Джеймс медицинский институт

Scopus ID: 56657520000

ORCID ID: 0000-0002-8487-1409

E-mail: sgupalo@mail.sjsm.org

Смирнов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета

Scopus ID: 57213379797

ORCID ID: 0000-0001-5351-6105

E-mail: alexey-smirnov@rambler.ru

Петренюк Вячеслав Саввович хирург высшей категории, заведующий детским хирургическим отделением № 1, Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7 (умер в мае 2023 года)

Scopus ID: 6505949589

Азхар Ахмад, кандидат биологических наук, научный сотрудник Института медицинской молекулярной биотехнологии, Университет Технологии MAPA

Scopus ID: 57212513419

ORCID ID: 0000-0001-5456-079X

E-mail: biotech.azhar@gmail.com

AUTHORS' INFORMATION

Kapitonova Marina, MD, PhD, Professor, Professor of Anatomy, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

SPIN: 5647-3218

Author ID: 121504

E-mail: kmarina@unimas.my

Brohi Imam Bux, MD, Associate Professor of the Family Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

ORCID ID: 0000-0001-7574-2154

E-mail: bimam@unimas.my

Gupalo Sergey, MD, MS, Associate Professor of Pathology, Saint James School of Medicine

Scopus ID: 56657520000

ORCID ID: 0000-0002-8487-1409

E-mail: sgupalo@mail.sjsm.org

Smirnov Aleksey Vladimirovich, MD, PhD, Professor, Head of Pathology Department, Volgograd State Medical University

Scopus ID: 57213379797

ORCID ID: 0000-0001-5351-6105

E-mail: alexey-smirnov@rambler.ru

Petrenyuk Vyacheslav Savvovich MD, General Surgeon, Head of the 1st Children's Surgical Department, Municipal Clinical Emergency Hospital № 7 (died in May, 2023)

Scopus ID: 6505949589

Ahmad Azhar, BSc, MSc, Researcher, Institute of Medical Molecular Biotechnology, Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA

Scopus ID: 57212513419

ORCID ID: 0000-0001-5456-079X

E-mail: biotech.azhar@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Исследование поддержано грантом Министерства высшего образования Малайзии FRGS/2/2013/SKK01/UITM/01/4. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Гупало Сергей Петрович

доктор медицины, доцент патологии, Сент Джеймс медицинский институт

A-1, Albert Lake Dr, The Quarter 2640, Anguilla

Тел.: +6017 6205710

E-mail: sgupalo@mail.sjsm.org

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The study was supported by grant of the Malaysian Ministry of Higher Education FRGS/2/2013/SKK01/UITM/01/4/. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Gupalo Sergey, MD, MS

Associate Professor of Pathology, Saint James School of Medicine

A-1, Albert Lake Dr, The Quarter 2640, Anguilla

Tel.: +6017 6205710

E-mail: sgupalo@mail.sjsm.org

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КМЮ

Сбор материала: [ПВС]

Статистическая обработка данных: АА

Анализ полученных данных: ГСП, САВ

Подготовка текста: БИБ

Редактирование: ГСП

Общая ответственность: КМЮ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KM

Data collection: [PVS]

Statistical analysis: AA

Analysis and interpretation: GS, SAV

Writing the article: BIB

Critical revision of the article: GS

Overall responsibility: KM

Поступила 08.07.23

Принята в печать 23.11.23

Submitted 08.07.23

Accepted 23.11.23

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Сердечно-сосудистая хирургия

Cardiovascular Surgery

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-478-487

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ В СИСТЕМНОМ И МЕСТНОМ КРОВОТОКЕ У ПАЦИЕНТОВ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И РАЗВИТИЕ РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО ШУНТИРОВАНИЯ

В.А. ЛАЗАРЕНКО¹, Е.А. БОБРОВСКАЯ¹, В.А. ЛИПАТОВ², И.С. ИВАНОВ³

¹ Кафедра хирургических болезней Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

² Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

³ Кафедра хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Цель: анализ роли некоторых маркеров функциональной активности эндотелия сосудов системного и местного кровотока до и после операции бедренно-подколенного шунтирования (БПШ) в развитии рестеноза при облитерирующем поражении бедренно-подколенного артериального сегмента (БПАС).

Материал и методы: проанализированы результаты обследования и лечения 82 пациентов с облитерирующим атеросклерозом, перенёвших операцию БПШ. До и после хирургического вмешательства им был проведён количественный анализ гомоцистеина, окисленных липопротеинов низкой плотности, молекул адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM-1), ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (t-PA), аннексина V в системном и местном кровотоке. На основании состояния зоны реконструкции через 12 месяцев были выделены две группы: в I группу включены пациенты без рестеноза (n=21), во II группу – пациенты с развитием рестеноза (n=61).

Результаты: у пациентов при развитии рестеноза выявлены значимые отличия в адгезионной (до операции), гемостатической формах эндотелиальной дисфункции и апоптозе в сравнении с группой пациентов без рестеноза. Установлено, что до операции у пациентов II группы значимо выше уровень sVCAM-1 в местном кровотоке (на 37,5%, p=0,014), PAI-1 в системном и местном кровотоке (на 15,6%, p=0,010 и на 16,4%, p=0,008) и аннексина V в системном и местном кровотоке (на 48,9%, p=0,012 и на 60,2%, p=0,002), после операции значимо выше PAI-1 в системном (на 18,9%, p=0,004) и местном (на 11,1%, p=0,049) кровотоке и аннексин V в системном кровотоке (на 28,4%, p=0,011) по сравнению с I группой. Установлена до операции ассоциация sVCAM-1 в местном кровотоке, PAI-1 и аннексина V в системном и местном кровотоке, после операции PAI-1 в системном и местном кровотоке и аннексина V в системном кровотоке с развитием рестеноза.

Заключение: результаты полученных исследований свидетельствуют о нарушении адгезионной, гемостатической функций эндотелия, повышении уровня апоптоза в системном и местном кровотоке в развитии рестеноза, что может быть использовано для разработки персонализированной коррекции отмеченных нарушений для улучшения результатов реваскуляризирующих вмешательств на БПАС.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, бедренно-подколенное шунтирование, функциональная активность эндотелия, рестеноз.

Для цитирования: Лазаренко ВА, Бобровская ЕА, Липатов ВА, Иванов ИС. Роль функциональной активности эндотелия системного и местного кровотока у пациентов облитерирующим атеросклерозом в развитии рестеноза после операции бедренно-подколенного шунтирования. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):478-87. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-478-487>

FUNCTIONAL ACTIVITY OF ENDOTHELIUM IN THE SYSTEMIC AND LOCAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS AND RESTENOSIS AFTER FEMOROPOPLITEAL BYPASS SURGERY

V.A. LAZARENKO¹, E.A. BOBROVSKAYA¹, V.A. LIPATOV², I.S. IVANOV³

¹ Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

² Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

³ Department of Surgical Diseases № 1, Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Objective: To analyze the role of markers of the endothelial dysfunction in the vessels of the systemic and local blood flow before and after femoropopliteal bypass surgery (FPBS) in the development of restenosis at obliterating lesions of the femoropopliteal arterial segment (FPAS).

Methods: The results of the examination and treatment of 82 patients with obliterating atherosclerosis who underwent FPBS were analyzed. Before and after surgery they underwent testing for serum homocysteine, oxidized low-density lipoprotein, soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue-type plasminogen activator (t-PA), and annexin V in the systemic and local blood flow. Based on the condition of the reconstruction zone after 12 months, all patients were divided into two groups. Group 1 included patients without restenosis (n=21), and Group 2 – with restenosis (n=61).

Results: Before surgery Group 2 patients showed significant differences in the severity of adhesive and hemostatic forms of endothelial dysfunction, as well as apoptosis in comparison with Group 1. It was found that before surgery, Group 2 patients had a significantly higher level of sVCAM-1 in the local bloodstream (by 37.5%, p=0.014), PAI-1 in the systemic and local bloodstream (by 15.6%, p=0.010, and by 16.4%, p=0.008 respectively) and annexin

V in the systemic and local bloodstream (by 48.9%, $p=0.012$ and by 60.2%, $p=0.002$ respectively). After surgery Group 2 patients had significantly higher levels of PAI-1 in the systemic (by 18.9%, $p=0.004$) and local (by 11.1%, $p=0.049$) blood flow, and annexin V in the systemic circulation (by 28.4%, $p=0.011$) compared with Group 1. Thus increased levels of sVCAM-1 in the local bloodstream, PAI-1, and annexin V – in the systemic and local bloodstream before surgery were associated with postoperative development of restenosis, while higher values of PAI-1 in the systemic and local bloodstream and annexin V in the systemic circulation after surgery were related to subsequent restenosis development.

Conclusion: The results of the study indicate impairment of the adhesive and hemostatic function of the endothelium, and increased level of apoptosis in the blood vessels of systemic and local blood flow in patients with restenosis, which can be used to develop personalized approach to management of this disorder and improve the results of revascularization interventions on FPAS.

Keywords: *Obliterating atherosclerosis of the lower extremities, femoropopliteal bypass surgery, functional activity of the endothelium, restenosis.*

For citation: : Lazarenko VA, Bobrovskaya EA, Lipatov VA, Ivanov IS. Rol' funktsional'noy aktivnosti endoteliya sistemnogo i mestnogo krovotoka u patsientov obliteriruyushchim aterosklerozom v razviti restenoza posle operatsii bedrenno-podkolennogo shuntirovaniya [Functional activity of endothelium in the systemic and local blood flow in patients with obliterating atherosclerosis and restenosis after femoropopliteal bypass surgery]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):478-87. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-478-487>

ВВЕДЕНИЕ

Реваскуляризация нижних конечностей является основной стратегией лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом [1]. Вместе с тем, рестеноз в зоне сосудистого анастомоза ограничивает клиническую эффективность реконструкции БПАС. Результаты реваскуляризирующих операций ассоциированы с большим количеством предикторов, включающих как общеклинические факторы риска, так и хирургические особенности техники, эластические свойства артерии, выбор пластического материала, характер поражения артериального русла, адекватную медикаментозную терапию [2-5].

В патогенезе и атеросклеротического поражения, и осложнений, ключевым участником является эндотелиальная дисфункция [6-9]. Известно, что эндотелий играет важную роль в различных физиологических функциях, включая тонус сосудов, проницаемость, регуляцию ангиогенеза, пролиферацию гладкомышечных клеток, гемостатический баланс [8, 10]. К типовым формам дисфункции эндотелия принято относить вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную [11, 12]. Характер и выраженность дисфункции эндотелия изменяется в зависимости от заболевания, а также под влиянием различных активирующих её факторов. Установлено, что у пациентов с облитерирующим заболеванием периферических артерий имеется гиперкоагуляционный статус с изменением активности фактора свёртывания VIII, тканевого фактора, ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, уровня растворимых рецепторов к протеину C, фактора фон Виллебранда [12-15]. Известные факторы риска атеросклероза, включающие гиперлипидемию, сахарный диабет, курение, гипертоническую болезнь, увеличивают экспрессию факторов, характеризующихся высоким тромбогенным потенциалом [13]. Выполнение реваскуляризирующих вмешательств сопровождается гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией, ассоциированных с такими осложнениями, как инфаркт миокарда, прогрессирование заболевания, тромбоз шунта и рестеноз [14, 16-18]. Есть данные, указывающие на улучшение функции эндотелия после реконструктивной операции на магистральных артериях нижних конечностей, что подтверждалось снижением уровня эндотелина и фактора Виллебранда через 2 недели после вмешательства [19]. Вместе с тем, изолированная эндотелиальная дисфункция наблюдается далеко не часто [12].

Имеется исследование, где изучена системная и местная концентрация факторов гуморального и клеточного иммунитета в развитии повреждения сосудистой стенки и зоны анастомоза

INTRODUCTION

Revascularization of the lower extremities is the main treatment strategy for patients with obliterating atherosclerosis [1]. At the same time, restenosis in the area of vascular anastomosis limits the clinical effectiveness of FPAS reconstruction. The results of revascularization surgery are associated with a large number of predictors, including both general clinical risk factors and surgical technical features, elastic properties of the artery, choice of plastic material, nature of lesion of the arterial wall, and adequate drug therapy [2-5].

In the pathogenesis of atherosclerotic lesions and their complications, endothelial dysfunction is a key player [6-9]. It is known that the endothelium has an important role in various physiological functions, including vascular tone, permeability, regulation of angiogenesis, proliferation of smooth muscle cells, and hemostatic balance [8, 10]. Typical forms of endothelial dysfunction include vasomotor, hemostatic, adhesive, and angiogenic ones [11, 12]. The nature and severity of endothelial dysfunction varies depending on the disease and under the influence of various activating factors. It has been established that patients with peripheral arterial occlusive disease develop a hypercoagulable status with changes in the activity of coagulation factor VIII, tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, soluble endothelial protein C receptors, and von Willebrand factor [12-15]. Known risk factors for atherosclerosis, including hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, and hypertension, increase the expression of factors characterized by high thrombogenic potential [13]. Revascularization interventions are accompanied by hypercoagulation and endothelial dysfunction, associated with different complications, including myocardial infarction, disease progression, shunt thrombosis, and restenosis [14, 16-18]. There is evidence indicating an improvement in endothelial function after reconstructive surgery on the main arteries of the lower extremities, which was confirmed by a decrease in the level of endothelin and von Willebrand factor two weeks after the intervention [19]. At the same time, isolated endothelial dysfunction is not common [12].

The systemic and local concentration of humoral and cellular immunity factors in the development of lesions of the vascular wall and zone of anastomosis was studied in the postoperative period [20]. The prognosis of reconstructive vascular surgery is based on the level of these factors in the vessels of the affected limb before surgery and their decrease in the early postoperative

в послеоперационном периоде [20]. Прогноз реконструктивной сосудистой операции ассоциирован с концентрацией этих факторов в местном кровотоке пораженной конечности до операции и снижением их в раннем послеоперационном периоде. С этих позиций представляет интерес комплексное исследование функциональной активности эндотелия сосудов системного и местного кровотока до и после проведения реконструктивных вмешательств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ роли некоторых маркеров функциональной активности эндотелия сосудов системного и местного кровотока до и после операции БПШ в развитии рестеноза при облитерирующем поражении БПАС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 82 пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Критерии включения: мужской пол, окклюзионно-стенотическое поражение БПАС, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей IIB-III степеней по классификации Фонтейна-Покровского.

Критерии исключения: аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, острая и хроническая патология в стадии обострения, болезни печени, системы крови, нервной системы, онкологические заболевания, декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, реконструктивные вмешательства на коронарных и периферических артериях в анамнезе, тромбоз шунта в раннем послеоперационном периоде.

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, ультразвуковое ангиосканирование аорты и артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) до операции и спустя 5 суток после операции, аортоартериография нижних конечностей и балльная оценка состояния «путей оттока» по Рутерфорду до операции.

Функциональная активность эндотелия оценивалась по количественному определению гомоцистеина, окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП), молекул адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM-1), ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA), аннексина V у всех пациентов до и после хирургического вмешательства в системном и местном кровотоке методом твёрдофазного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 Homocysteine (Siemens, Germany), твёрдофазного иммуноферментного анализа на устройстве Sunrise (Tecan Austria GmbH, Austria) с помощью наборов реактивов «eBioscience» (Thermo Fisher Scientific, USA), «Technoclone» (Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Austria), «Oxidized LDL ELISA» (Mercodia, Sweden). У каждого пациента забирали кровь для исследования утром натощак за 5 дней до и спустя 5 суток после проведения операции из локтевой вены и подкожной вены тыла стопы поражённой конечности для исследования системной и местной концентрации маркеров функциональной активности эндотелия сосудов соответственно [20].

Хирургическое лечение и проводимая стандартная терапия в послеоперационном периоде определялись согласно национальным рекомендациям [21]. Всем пациентам была выполнена операция БПШ политетрафторэтиленовым протезом «Экофлон» 8

period. From this standpoint, a comprehensive study of the functional activity of the vascular endothelium in the systemic and local bloodstream before and after reconstructive interventions is of interest.

PURPOSE OF THE STUDY

Analysis of the role of some markers of the endothelial function in the vessels of the systemic and local bloodstream before and after FPBS in the development of restenosis in obliterating lesions of FPAS.

METHODS

We examined 82 patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower limbs.

Inclusion criteria were: male gender, occlusive and stenotic lesion of the FPAS, chronic arterial insufficiency of the lower extremities of IIB-III degrees according to the Fontaine-Pokrovsky classification.

Exclusion criteria: autoimmune diseases, diabetes mellitus, acute and chronic pathology in the acute stage, diseases of the liver, blood system, nervous system, cancer, decompensated cardiovascular diseases, history of reconstructive coronary and peripheral arteries interventions, shunt thrombosis in the early postoperative period.

All patients underwent a general clinical examination, ultrasonic angioscanning of the aorta and arteries of the lower extremities with measurement of the ankle-brachial index (ABI) before surgery and 5 days after surgery, aortoarteriography of the lower extremities and a Rutherford score assessment of the "out-flow tract" condition before surgery.

Endothelial functional activity was assessed by testing the serum level of homocysteine, oxidized low-density lipoprotein (oxidized LDL), vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue-type plasminogen activator (t-PA), and annexin V in all patients before and after surgery in the systemic and local bloodstream by the method of solid-phase competitive chemiluminescent enzyme-linked immunosorbent assay using the IMMULITE 2000 Homocysteine automatic analyzer (Siemens, Germany), solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay using Sunrise (Tecan Austria GmbH, Austria) and eBioscience reagent kits (Thermo Fisher Scientific, USA), "Technoclone" (Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Austria), "Oxidized LDL ELISA" (Mercodia, Sweden). Five days before and five day after surgery, blood was sampled in the morning after fast from the median cubital vein and the subcutaneous vein of the dorsum of the foot of the affected limb to study the systemic and local concentration of endothelial dysfunction markers respectively [20].

Surgical treatment and standard therapy in the postoperative period were determined according to national recommendations [21]. All patients underwent FPBS with a polytetrafluoroethylene prosthesis "Ecoflon" 8 mm above the knee joint gap; prolene threads were used as suture material. The patients were observed for 12 months with instrumental assessment of the development of restenosis in the area of arterial reconstruction. Depending on the outcome in the area of arterial reconstruction, all patients were divided into two groups: Group 1 – without restenosis 12 months after FBS, and Group 2 – with restenosis.

мм выше щели коленного сустава, в качестве шовного материала использованы проленовые нити. За пациентами наблюдали в течение 12 месяцев с инструментальной оценкой возникновения рестеноза в зоне артериальной реконструкции. Через 12 месяцев после операции всем пациентам проводилось ультразвуковое ангиосканирование аорты, артерий нижних конечностей и зоны артериальной реконструкции. В зависимости от исхода в зоне артериальной реконструкции в течение 12 месяцев наблюдения все пациенты были разделены на две группы: I группа – без развития рестеноза и II группа – с развитием рестеноза. Всем пациентам с рестенозом выполняли повторную операцию и брали образцы ткани сосуда для морфологического исследования.

Исследование одобрено Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 1 от 21.01.2012 г.).

Статистический анализ результатов исследования проведён с помощью стандартного набора офисных программ Statistica 10.0, Microsoft Office, Microsoft Excel. Характер распределения анализируемых параметров оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для попарного сравнения двух групп нормально распределённых данных использовался парный или непарный критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна-Уитни или Вилкоксона. Количественные данные, имеющие нормальное распределение представлены в формате $M \pm m$ и $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего и σ – стандартное отклонение признака. Для сравнения долей использовался критерий хи-квадрат. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Данные клинического исследования пациентов не выявили значимых различий между группами по возрасту ($p = 0,063$), длительности заболевания ($p = 0,311$), состоянию «путей оттока» по Рутерфорду ($p = 0,922$), наличию сопутствующих ишемической болезни сердца ($p = 0,149$), гипертонической болезни ($p = 0,208$) и хронической обструктивной болезни лёгких ($p = 0,894$), ЛПИ до операции ($p = 0,189$). У пациентов имелись значимые отличия по степени хронической артериальной недостаточности. Так, в I группе на момент операции IIБ степень хронической артериальной недостаточности диагностирована в 67%, во II группе – в 41% ($p = 0,056$), а III степень – в 33% и 59% ($p = 0,043$) в I и II группах соответственно. После операции у пациентов I группы ЛПИ был выше по сравнению со II группой (на 13,8%, $p = 0,015$).

Функциональная активность эндотелия в системном и местном кровотоке у пациентов исследуемых групп до и после операции БПШ приведена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, уровень гомоцистеина у всех пациентов превышал диапазон референсных значений, особенно в поражённой конечности, однако без значимых различий между группами. Следует отметить, что в исследованиях подчёркивается важная роль гомоцистеина у пациентов с облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей, как непосредственно, так и взаимодействуя с факторами гемостаза, в усилении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [5, 22]. Несмотря на отсутствие гомоцистеина как значимого в прогнозировании риска развития рестенозов и тромбозов фактора в отдалённом послеоперационном периоде после БПШ биологическим протезом, ав-

It should be noted that the cause of restenosis was intimal hyperplasia, confirmed by histological examination of the samples obtained during re-intervention.

The study was approved by the Regional Ethics Committee at Kursk State Medical University (protocol № 1 of January 21, 2012).

Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0, Microsoft Office, and Microsoft Excel software. The normality of the distribution of the analyzed parameters was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. For the paired comparison of two groups of normally distributed values, the paired or unpaired Student's test was used; for non-normal distribution, the Mann-Whitney and Wilcoxon test was used. Quantitative data with a normal distribution are presented in the format $M \pm m$ and $M \pm \sigma$, where M is the mean, m – standard error of the mean, and σ – standard deviation. The chi-square test was used to compare proportions. Differences between groups were considered statistically significant if $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

Data from a clinical study of patients did not reveal significant differences between groups in age ($p = 0.063$), duration of the disease ($p = 0.311$), status of the “outflow tract” according to Rutherford ($p = 0.922$), presence of concomitant coronary artery disease ($p = 0.149$), hypertension ($p = 0.208$) and chronic obstructive pulmonary disease ($p = 0.894$), ABI before surgery ($p = 0.189$). There were significant differences among patients in the degree of chronic arterial insufficiency. Thus, in Group 1 by the time of operation IIБ degree of chronic arterial insufficiency was diagnosed in 67% of patients, while in Group 2 – in 41% ($p = 0.056$); III degree – in 33% and 59% of patients ($p = 0.043$) in Groups 1 and 2 respectively. After surgery, Group 1 patients had a higher ABI compared to Group 2 (by 13.8%, $p = 0.015$).

The level of the functional activity of the endothelium in the systemic and local blood flow in patients of the two groups is shown in Table. 2.

As can be seen from Table 2, homocysteine levels in all patients exceeded the reference range, especially in the affected limb, but without significant differences between groups. It should be noted that studies emphasize the important role of homocysteine in patients with occlusive disease of the arteries of the lower extremities, both directly and through interaction with hemostasis factors, in enhancing the migration and proliferation of smooth muscle cells [5, 22]. Though homocysteine may not be considered a predicting factor for developing restenosis and thrombosis in the long-term postoperative period after BPS with a biological prosthesis, the authors observed increased levels of homocysteine in patients with restenosis and thrombosis [5].

There were no significant differences in the level of oxidized LDL in both systemic and local blood flow between the groups.

The level of sVCAM-1 before surgery in the affected limb in patients of Group 2 exceeded the values of Group 1 by 37.5% ($p = 0.014$). At the same time, in the systemic blood flow before and after surgery, as well as in the local blood flow after surgery, sVCAM-1 values had a statistically insignificant tendency to in-

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов

Table 1 Clinical characteristics of patients

Показатели/Indicators	I группа/Group 1 (n=21)	II группа/Group 2 (n=61)
Возраст, лет/Age, years	60.14±6.87	56.75±7.16
Длительность заболевания, мес./Duration of the disease, months	17.90±4.96	26.51±4.63
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%) /Coronary artery disease, abs. (%)	10 (48%)	40 (66%)
Гипертоническая болезнь, абс. (%) /Hypertension, abs. (%)	12 (57%)	44 (72%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, абс. (%) /Chronic obstructive pulmonary disease, abs. (%)	3 (14%)	8 (13%)
Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей II Б степени, абс. (%) /Chronic arterial insufficiency of the lower extremities, II B degree, abs. (%)	14 (67%)	25 (41%)
Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей III степени, абс. (%) /Chronic arterial insufficiency of the lower extremities, III degree, abs. (%)	7 (33%)	36 (59%)*
ЛПИ до операции/ ABI before surgery	0.32±0.04	0.28±0.014
ЛПИ через 5 суток после операции /ABI 5 days after surgery	0.81±0.04	0.70±0.022*
Средний балл «путей оттока» по Рутерфорду /Average score of "outflow pathways" according to Rutherford	4.00±0.45	4.05±0.25

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с показателями I группы

Note: * – p<0.05 when compared with the indicators of Group 1

Таблица 2 Функциональная активность эндотелия в системном и местном кровотоке у пациентов исследуемых групп до и после операции (M±m)

Table 2 Functional activity of the endothelium in the systemic and local blood flow in patients of the study groups before and after surgery (M±m)

Показатели/Indicators	Диапазон РЗ /Reference values	ДО/ПО /Before/After	СК/МК /S/L	I группа /Group 1 (n=21)	II группа /Group 2 (n=61)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л /Homocysteine, μmol/l	5-12	ДО	СК/S	16.65±1.73	20.97±1.37	0.094
		Before	МК/L	25.90±4.99	32.25±2.89	0.272
		ПО	СК/S	16.04±1.87	19.84±1.74	0.233
		After	МК/L	17.83±2.87	24.08±2.12	0.122
Оксисленные ЛПНП, МЕ/л /Oxidized LDL, IU/l	26-117	ДО	СК/S	92.71±1.54	93.75±0.94	0.572
		Before	МК/L	94.38±2.47	95.49±1.42	0.694
		ПО	СК/S	73.52±1.51	74.77±1.14	0.561
		After	МК/L	73.05±1.52	76.02±1.17	0.178
sVCAM-1, нг/мл /sVCAM-1, ng/ml	131.3-1222.7	ДО	СК/S	141.44±18.58	178.57±13.97	0.161
		Before	МК/L	186.16±17.05	256.04±15.12	0.014
		ПО	СК/S	205.63±16.18	223.45±10.55	0.384
		After	МК/L	347.28±44.18	375.57±22.73	0.545
PAI-1, нг/мл /PAI-1, ng/ml	4-100	ДО	СК/S	112.77±5.41	130.39±3.46	0.010
		Before	МК/L	118.14±5.55	137.57±3.74	0.008
		ПО	СК/S	126.79±6.60	150.81±4.24	0.004
		After	МК/L	137.58±7.81	152.89±3.62	0.049
t-PA, нг/мл /t-PA, ng/ml	2-8	ДО	СК/S	3.48±0.19	3.28±0.14	0.455
		Before	МК/L	3.25±0.22	2.88±0.20	0.315
		ПО	СК/S	4.55±0.46	4.22±0.27	0.538
		After	МК/L	5.08±0.43	4.19±0.26	0.088
Аннексин V, нг/мл /Annexin V, ng/ml	<0.8	ДО	СК/S	0.66±0.11	0.99±0.06	0.012
		Before	МК/L	0.58±0.09	0.92±0.06	0.002
		ПО	СК/S	1.22±0.14	1.57±0.06	0.011
		After	МК/L	2.64±0.38	3.33±0.33	0.268

Примечания: РЗ – референсные значения; ДО – до операции; ПО – после операции; СК – системный кровоток; МК – местный кровоток

Notes: Before – before surgery; After – after surgery; S – systemic blood flow; L – local blood flow

торы наблюдали превышение референсных значений гомоцистеина у пациентов с рестенозами и тромбозами [5].

Не установлено значимых различий по уровню окисленных ЛПНП как в системном, так и местном кровотоке между группами до и после операции.

Содержание sVCAM-1 исходно до операции в поражённой конечности у пациентов II группы превышало значения I группы на 37,5% (p=0,014). Вместе с тем, в системном кровотоке до и после операции, а также в местном кровотоке после операции

значения sVCAM-1 имели статистически незначимую тенденцию к увеличению во II группе в сравнении с I группой исследования. Данные литературы указывают на участие молекул клеточной адгезии в воспалении и прогрессировании атеросклероза, а также их иницирующую роль в раннем воспалительном ответе на повреждение и развитии рестеноза [23], а высокий уровень VCAM-1 и ICAM-1 ассоциирован с повышенной частотой неблагоприятных сердечных событий [24]. Функциональная активность эндотелия в норме способствует поддержанию гемостаза, иницируя фибринолиз эндотелиальными клетками [25].

В проведённом исследовании значимые различия установлены по уровню PAI-1 между группами, как до, так и после операции в системном и местном кровотоке. Так, значения PAI-1 во II группе исходно до операции в системном кровотоке превышали I группу на 15,6% ($p=0,010$), в поражённой конечности – на 16,4% ($p=0,008$), а в послеоперационном периоде на 18,9% ($p=0,004$) в системном кровотоке и на 11,1% ($p=0,049$) в местном кровотоке реваскуляризированной конечности.

Статистически значимых различий t-PA как в системном, так и местном кровотоке между группами не выявлено до и после операции. Наши данные согласуются с результатами Kotschy D et al (2015), которые не выявили значимых различий в уровне t-PA между пациентами без рестеноза и при развитии рестеноза после эндоваскулярной реваскуляризации. По данным авторов, определяемые эндотелиальные факторы гемостаза, существенно не отличались, за исключением уровня тканевого фактора, который при развитии рестеноза был выше [26].

У пациентов II группы установлены высокие значения маркера апоптоза аннексина V. Так уровень аннексина V у пациентов II группы был выше в системном кровотоке до и после операции (48,9%, $p=0,012$ и 28,4%, $p=0,011$ соответственно) и местном кровотоке до операции (60,2%, $p=0,002$) со статистически незначимой тенденцией к увеличению в послеоперационном периоде (25,9%, $p=0,268$) по сравнению с I группой.

Проведённые исследования продемонстрировали различные аспекты состояния эндотелиальной дисфункции. Важность всестороннего подхода к данному вопросу отмечают Chia PY et al (2020), акцентируя внимание на том, что патология может влиять более чем на один аспект функции эндотелия, а имеющиеся в настоящее время обзоры по количественной оценке эндотелиальной дисфункции обычно сосредоточены на одном аспекте функции эндотелия [8].

Следует отметить, что причиной рестеноза была гиперплазия интимы, подтверждённая при анализе морфологических препаратов, полученных во время повторного вмешательства, формирование гиперплазии неоинтимы во всех препаратах оказывалось однотипным.

Корреляции маркёров функциональной активности эндотелия в системном и местном кровотоке до и после операции БПШ с развитием рестеноза представлены в табл. 3.

Установлены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем sVCAM-1 до операции в местном кровотоке ($r=0,27$; $p<0,05$), уровнем PAI-1 в системном и местном кровотоке до операции ($r=0,28$; $p<0,001$ и $r=0,29$; $p<0,001$ соответственно) и после операции ($r=0,31$; $p<0,001$ и $r=0,22$; $p<0,05$ соответственно) и уровнем аннексина V до операции в системном и местном кровотоке ($r=0,28$; $p<0,05$ и $r=0,33$; $p<0,01$ соответственно) и после операции в системном кровотоке ($r=0,28$; $p<0,05$) и развитием рестеноза.

Ограничения исследования. Оперативные вмешательства были выполнены хирургами без учёта их категории (первой или

crease in Group 2 compared with Group 1. Literature data indicate the involvement of cell adhesion molecules in inflammation and the progression of atherosclerosis, as well as their initiating role in the early inflammatory response to injury and the development of restenosis [23], and high levels of VCAM-1 and ICAM-1 are associated with an increased incidence of adverse cardiac events [24]. The functional activity of the endothelium normally contributes to the maintenance of hemostasis by initiating fibrinolysis by endothelial cells [25].

In the study, significant differences were established in the level of PAI-1 between groups, both before and after surgery in the systemic and local bloodstream. Thus, the values of PAI-1 in Group 2 before surgery in the systemic circulation exceeded the ones in Group 1 by 15.6% ($p=0.010$), in the affected limb – by 16.4% ($p=0.008$), and in the postoperative period by 18.9% ($p=0.004$) in the systemic circulation and by 11.1% ($p=0.049$) in the local blood flow of the revascularized limb.

There were no statistically significant differences in t-PA in both systemic and local blood flow between groups before and after surgery. Our data are consistent with the results of Kotschy D et al (2015), who did not find significant differences in t-PA levels between patients without and without restenosis after endovascular surgery. According to the authors, the determined endothelial factors of hemostasis did not differ significantly, with the exception of the level of tissue factor, which was higher in patients with restenosis [26].

In patients of Group 2, increased values of the apoptosis marker annexin V were found; when compared with Group 1 they were higher in the systemic circulation before and after surgery (48.9%, $p=0.012$ and 28.4%, $p=0.011$, respectively) and in the local blood flow before surgery (60.2%, $p=0.002$) with a statistically insignificant tendency to increase in the after surgery (25.9%, $p=0.268$).

Studies have demonstrated various aspects of endothelial dysfunction in the patients enrolled. The importance of a comprehensive approach to this issue is noted by Chia PY et al (2020), emphasizing that more than one aspect of endothelial function may develop, while current research commonly focuses on only one of its aspects [8].

It should be noted that the cause of restenosis was intimal hyperplasia, confirmed by analysis of morphological preparations obtained during re-intervention; the formation of neo-intimal hyperplasia in all preparations turned out to be the same type.

Correlations between the level of markers of functional activity of the endothelium in the systemic and local bloodstream before and after FPBS and the development of restenosis are presented in Table 3.

Positive correlations were established between the level of sVCAM-1 before surgery in the local bloodstream ($r=0.27$; $p<0.05$), the level of PAI-1 in the systemic and local bloodstream before surgery ($r=0.28$; $p<0.001$ and $r=0.29$; $p<0.001$, respectively) and after surgery ($r=0.31$; $p<0.001$ and $r=0.22$; $p<0.05$, respectively) and the level of annexin V before surgery in the systemic and local bloodstream ($r=0.28$; $p<0.05$ and $r=0.33$; $p<0.01$, respectively) and after surgery in the systemic circulation ($r=0.28$; $p<0.05$) on one side and the development of restenosis on the other side.

Limitations of the study. Qualification of the surgeons (first or higher category) was not considered when assessing the out-

Таблица 3 Корреляции маркёров функциональной активности эндотелия в системном и местном кровотоке до и после операции БПШ с развитием рестеноза

Показатели / Indicators	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient			
	ДО / Before		ПО / After	
	СК / S	МК / L	СК / S	МК / L
Уровень гомоцистеина и развитие рестеноза Homocysteine level and the development of restenosis	0.19	0.12	0.13	0.17
Уровень окисленных ЛПНП и развитие рестеноза Level of oxidized LDL and development of restenosis	0.06	0.04	0.06	0.15
Уровень sVCAM-1 и развитие рестеноза sVCAM-1 level and development of restenosis	0.16	0.27*	0.09	0.07
Уровень PAI-1 и развитие рестеноза PAI-1 level and development of restenosis	0.28***	0.29***	0.31***	0.22*
Уровень t-PA и развитие рестеноза t-PA level and development of restenosis	-0.08	-0.11	-0.07	-0.19
Уровень аннексина V и развитие рестеноза Annexin V level and the development of restenosis	0.28*	0.33**	0.28*	0.12

Примечания: уровень значимости * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; ДО – до операции; ПО – после операции; СК – системный кровоток; МК – местный кровоток

Notes: significance level * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; Before – before surgery; After – after surgery; S – systemic blood flow; L – local blood flow

высшей). Показатели апоптоза в кровотоке отражают его уровень не только в эндотелии, но и в клетках собственно крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ состояния функциональной активности эндотелия свидетельствует о том, что у пациентов при окклюзионно-стенотическом поражении БПАС при развитии рестеноза в зоне реконструкции после БПШ исходно имелись выраженные нарушения адгезионной формы эндотелиальной дисфункции в поражённой конечности, гемостатической формы эндотелиальной дисфункции с увеличением прокоагулянтного потенциала в виде увеличения PAI-1 как до, так и после операции в системном и местном кровотоке, а также увеличение апоптоза в системном кровотоке до и после операции и местном кровотоке до операции, по сравнению с пациентами без рестеноза. Установлена ассоциация маркёров функциональной активности эндотелия системного и местного кровотока с развитием рестеноза, что предполагает вклад адгезионной, гемостатической форм эндотелиальной дисфункции и нарушения апоптоза в развитие рестеноза в области анастомоза. Результаты полученных исследований расширяют представления об эндотелиальных нарушениях на системном уровне и в поражённой конечности, ассоциированных с развитием рестеноза зоны артериальных вмешательств и могут быть использованы для разработки персонализированной коррекции нарушений функциональной активности эндотелия для улучшения результатов реваскуляризирующих вмешательств на БПАС.

Table 3 Correlations of markers of functional activity of the endothelium in the systemic and local bloodstream before and after FPBS with the development of restenosis

comes of the operations. Indicators of apoptosis in the blood flow reflect its level not only in the endothelium of the blood vessels, but also in the blood cells.

CONCLUSION

Thus, an analysis of the functional activity of the endothelium indicates that the patients with occlusive stenotic lesions of the FPAS who developed restenosis in the reconstruction zone after FPBS initially had more pronounced endothelial dysfunction in the affected limb, including its hemostatic form with an increased procoagulant potential (significant increase of PAI-1 before and after surgery in the systemic and local circulation), and increased level of apoptosis in the systemic circulation before and after surgery and in the local bloodstream before surgery, compared with patients without restenosis. Increased level of markers of endothelial dysfunction in the systemic and local blood flow was associated with the development of restenosis, which suggests the contribution of adhesive, hemostatic forms of endothelial dysfunction, and apoptosis to the development of restenosis in the anastomotic area. The results of the obtained studies expand the understanding of endothelial lesions at the systemic level and in the affected limb, associated with the development of restenosis and can be used to develop a personalized approach to control the functional activity of the endothelium and improve the results of revascularization interventions on FPAS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский АВ, Головюк АЛ. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 г. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):2-46.
2. Vassalli G, Klersy C, De Servi S, Galatius S, Erne P, Eberli F, et al; BASKET-PROVE Investigators. Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial. *Am Heart J*. 2016;173:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.11.007>

REFERENCES

1. Pokrovskiy AV, Golovyuk AL. Sostoyanie sosudistoy khirurgii v Rossiyskoy Federatsii v 2018 g [The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2019;25(2):2-46.
2. Vassalli G, Klersy C, De Servi S, Galatius S, Erne P, Eberli F, et al; BASKET-PROVE Investigators. Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial. *Am Heart J*. 2016;173:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.11.007>

3. Сажинев АП, Лукинский АВ, Чупин АВ. Пути улучшения проходимости бедренно-подколенно-берцовых шунтов. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(1):141-5.
4. Светликов АВ, Ишпулаева ЛЭ. Современная стратегия улучшения отдалённых результатов хирургического лечения заболеваний периферических артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(4):23-30.
5. Бурков НН, Журавлёва ИЮ, Барбараш ЛС. Прогнозирование риска развития тромбозов и стенозов биопротезов «Кемангиопротез» путём построения математической модели. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;4:5-11. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-5-11>
6. Wanschel ACBA, Guizoni DM, Lorza-Gil E, Salerno AG, Paiva AA, Dorighello GG, et al. The presence of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in endothelial cells generates vascular oxidative stress and endothelial dysfunction. *Biomolecules*. 2021;11(1):69. <https://doi.org/10.3390/biom11010069>
7. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>
8. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the assessment of endothelial function in humans. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:542567. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.542567>
9. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
10. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;3:291-308. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>
11. Васина ЛВ, Петрищев НН, Власов ТД. Эндотелиальная дисфункция и её основные маркёры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(1):4-15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>
12. Власов ТД, Нестерович И.И., Шиманьски ДА. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019;18(2):19-27. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>
13. Tatsumi K, Mackman N. Tissue factor and atherothrombosis. *J Atheroscler-Thromb*. 2015;22(6):543-9. <https://doi.org/10.5551/jat.30940>
14. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Zhurina ON, Klimentova EA, Povarov VO. Coagulation factor activity and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Specialist Int*. 2021;37:26. <https://doi.org/10.5758/vsi.210010>
15. Small AM, Huffman JE, Klarin D, Sabater-Lleal M, Lynch JA, Assimes TL, et al; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Hemostasis Working Group and the VA Million Veteran Program. Mendelian randomization analysis of hemostatic factors and their contribution to peripheral artery disease – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):380-6. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313847>
16. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Klimentova EA, Zhurina ON, Isakov SA. Intrinsic coagulation cascade factors and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Novosti khirurgii*. 2018;26(5):547-54. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.5.547>
17. Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ, Brass EP. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1527-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303566>
18. Крюков ЕВ, Шахнович ПГ, Тагирова ГК, Казаков СП, Шибина ЛВ. Поиск современных лабораторно-диагностических предикторов эффективности чрескожного коронарного вмешательства у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2020;5:55-6.
19. Паршаков АА, Зубарева НА, Мизева ИА, Подтаев СЮ. Состояние микроциркуляции и биохимические маркёры эндотелиальной дисфункции после медикаментозного лечения и хирургической коррекции кровотока у больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(1):35-46. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46>
3. Sazhinov AP, Lukinskiy AV, Chupin AV. Puti uluchsheniya prokhdimosti bedrenno-podkollenno-bertsovykh shuntov [Ways to improve patency of femoral-popliteal-tibial shunts]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2014;20(1):141-5.
4. Svetlikov AV, Ishpulaeva LE. Sovremennaya strategiya uluchsheniya otdal'nykh rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya zabolevaniy perifericheskikh arteriy [A modern strategy for improving long-term results of surgical treatment of peripheral artery diseases]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2020;26(4):23-30.
5. Burkov NN, Zhuravlyova IV, Barbarash LS. Prognozirovaniye riska razvitiya trombozov i stenozov bioprotezov «Kemangioprotez» putyom postroeniya matematicheskoy modeli [Prediction of thrombotic and stenotic complications after «Kemangioprotez» biological prosthesis implantation by means of mathematical model]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2013;4:5-11. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-5-11>
6. Wanschel ACBA, Guizoni DM, Lorza-Gil E, Salerno AG, Paiva AA, Dorighello GG, et al. The presence of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in endothelial cells generates vascular oxidative stress and endothelial dysfunction. *Biomolecules*. 2021;11(1):69. <https://doi.org/10.3390/biom11010069>
7. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002270>
8. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the assessment of endothelial function in humans. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:542567. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.542567>
9. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
10. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;3:291-308. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>
11. Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endotelial'naya disfunktsiya i eyo osnovnye markyory [Markers of endothelial dysfunction]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2017;16(1):4-15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15>
12. Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanskiy DA. Endotelial'naya disfunktsiya: ot chastnogo k obshchemu. Vozvrat k «staroy paradigme»? [Endothelial dysfunction: From the particular to the general. Return to the «old paradigm»?] *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2019;18(2):19-27. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>
13. Tatsumi K, Mackman N. Tissue factor and atherothrombosis. *J Atheroscler-Thromb*. 2015;22(6):543-9. <https://doi.org/10.5551/jat.30940>
14. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Zhurina ON, Klimentova EA, Povarov VO. Coagulation factor activity and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Specialist Int*. 2021;37:26. <https://doi.org/10.5758/vsi.210010>
15. Small AM, Huffman JE, Klarin D, Sabater-Lleal M, Lynch JA, Assimes TL, et al; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Hemostasis Working Group and the VA Million Veteran Program. Mendelian randomization analysis of hemostatic factors and their contribution to peripheral artery disease – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):380-6. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313847>
16. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Klimentova EA, Zhurina ON, Isakov SA. Intrinsic coagulation cascade factors and hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Novosti khirurgii*. 2018;26(5):547-54. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.5.547>
17. Hiatt WR, Armstrong EJ, Larson CJ, Brass EP. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116:1527-39. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303566>
18. Kryukov EV, Shakhnovich PG, Tagirova GK, Kazakov SP, Shibina LV. Poisk sovremennykh laboratorno-diagnosticheskikh prediktorov effektivnosti chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva u bol'nykh s ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Search for modern laboratory diagnostic predictors of the effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease]. *Kardiologicheskii vestnik*. 2020;5:55-6.
19. Parshakov AA, Zubareva NA, Mizova IA, Podtaev SYu. Sostoyaniye mikrotsirkulyatsii i biokhimicheskie markyory endotelial'noy disfunktsii posle medikamentoznogo lecheniya i khirurgicheskoy korrektsii krovotoka u bol'nykh s aterosklerozom sosudov nizhnikh konechnostey [Microcirculation and biochemical markers of endothelial dysfunction after medical and surgical treatment in patients with peripheral arterial disease]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2020;19(1):35-46. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46>

20. Кузнецов МР, Хаитов МР, Туркин ПЮ, Москаленко ЕП, Пинегин БВ. Роль нарушений гуморального и клеточного иммунитета в генезе стеноза сосудистых анастомозов после реконструктивных вмешательств на артериях таза и нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2005;2:29-33.
21. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва: 2019. 89 с.
22. Лазаренко ВА, Бобровская ЕА. Гипергомоцистеинемия и функциональное состояние эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей при артериальных реконструкциях. *Новости хирургии*. 2018;26(2):188-94. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.188>
23. Тишко ВВ, Шперлинг МИ, Фёдоров АС, Проскунов ДИ, Аболмасов ДВ, Луцкы КМ, и др. Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;1:30-41. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0003>
24. Yu J, Liu Y, Peng W, Xu Z. Serum VCAM-1 and ICAM-1 measurement assists for MACE risk estimation in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(10):e24685. <https://doi.org/10.1002/jcla.24685>
25. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
26. Kotschy D, Kotschy M, Socha P, Masłowski L, Kwapisz J, Żuk N, et al. Selected endothelial hemostatic markers in patients with peripheral arterial disease after endovascular revascularization and restenosis formation. *Polish Postępy Hig Med Dosw*. 2015;69:905-12. <https://doi.org/10.5604/17322693.1164409>
20. Kuznetsov MR, Khaitov MR, Turkin PYU, Moskalenko EP, Pinegin BV. Rol' narusheniy gumoral'nogo i kletochного immuniteta v geneze stenoza sosit'ykh anastomozov posle rekonstruktivnykh vmeshatel'stv na arteriyakh taza i nizhnikh konechnostey [The role of disorders of humoral and cellular immunity in the genesis of vascular anastomosis stenosis after reconstructive interventions on the arteries of the pelvis and lower extremities]. *Grudnaya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2005;2:29-33.
21. *Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey* [National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities]. Moscow, RF: 2019. 89 p.
22. Lazarenko VA, Bobrovskaya EA. Gipergomotsisteinemiya i funktsional'noe sostoyanie endoteliya u patsientov s obliteriruyushchim aterosklerozom nizhnikh konechnostey pri arterial'nykh rekonstruktsiyakh [Hyperhomocysteinemia and functional state of endothelium in patients with peripheral artery disease with arterial reconstructions]. *Novosti khirurgii*. 2018;26(2):188-94. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2018.2.188>
23. Tishko VV, Shperling MI, Fyodorov AS, Proskunov DI, Abolmasov DV, Lutsyk KM, et al. Rol' molekul kletochnoy adgezii i antiproliferativnogo pokrytiya v razvitii restenoza koronarnogo stenta [The role of cell adhesion molecules and anti-proliferative coating in the coronary stent restenosis]. *Ateroskleroz i dislipid-emii*. 2021;1:30-41. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0003>
24. Yu J, Liu Y, Peng W, Xu Z. Serum VCAM-1 and ICAM-1 measurement assists for MACE risk estimation in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(10):e24685. <https://doi.org/10.1002/jcla.24685>
25. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
26. Kotschy D, Kotschy M, Socha P, Masłowski L, Kwapisz J, Żuk N, et al. Selected endothelial hemostatic markers in patients with peripheral arterial disease after endovascular revascularization and restenosis formation. *Polish Postępy Hig Med Dosw*. 2015;69:905-12. <https://doi.org/10.5604/17322693.1164409>

❶ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазаренко Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Института непрерывного образования, ректор, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: G-8460-2013
Scopus ID: 7003836715
ORCID ID: 0000-0002-2069-7701
SPIN-код: 9751-0688
Author ID: 364370
E-mail: azaroks@mail.ru

Бобровская Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: HSG-1347-2023
Scopus ID: 57201668227
ORCID ID: 0000-0003-3898-5522
SPIN-код: 9497-7358
Author ID: 276102
E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

Липатов Вячеслав Александрович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: D-8788-2013
Scopus ID: 6603948707
ORCID ID: 0000-0001-6121-7412
SPIN-код: 1170-1189
Author ID: 197586
E-mail: drli@yandex.ru

❶ AUTHORS' INFORMATION

Lazarenko Viktor Anatolyevich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education, Rector of Kursk State Medical University

Researcher ID: G-8460-2013
Scopus ID: 7003836715
ORCID ID: 0000-0002-2069-7701
SPIN: 9751-0688
Author ID: 364370
E-mail: azaroks@mail.ru

Bobrovskaya Elena Anatolyevna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education of Kursk State Medical University

Researcher ID: HSG-1347-2023
Scopus ID: 57201668227
ORCID ID: 0000-0003-3898-5522
SPIN: 9497-7358
Author ID: 276102
E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

Lipatov Vyacheslav Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Vice-Rector for Research and Innovative Development, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology of the Research Institute of Experimental Medicine of Kursk State Medical University

Researcher ID: D-8788-2013
Scopus ID: 6603948707
ORCID ID: 0000-0001-6121-7412
SPIN: 1170-1189
Author ID: 197586
E-mail: drli@yandex.ru

Иванов Илья Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет

Researcher ID: Y-6224-2019

Scopus ID: 12770405200

ORCID ID: 0000-0003-4408-961X

SPIN-код: 3122-8015

Author ID: 217585

E-mail: ivanov.is@mail.ru

Ivanov Ilya Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Surgical Diseases № 1, Kursk State Medical University

Researcher ID: Y-6224-2019

Scopus ID: 12770405200

ORCID ID: 0000-0003-4408-961X

SPIN: 3122-8015

Author ID: 217585

E-mail: ivanov.is@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Конфликт интересов: отсутствует

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бобровская Елена Анатольевна

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней Института непрерывного образования, Курский государственный медицинский университет

305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Тел.: +7 (910) 3194810

E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Bobrovskaya Elena Anatolyevna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuing Education of Kursk State Medical University

305041, Russian Federation, Kursk, Karl Marx street, 3

Tel.: +7 (910) 3194810

E-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЛаВА, ЛиВА

Сбор материала: БЕА, ЛиВА

Статистическая обработка данных: БЕА, ИИС

Анализ полученных данных: ЛаВА, БЕА, ЛиВА, ИИС

Подготовка текста: БЕА, ИИС

Редактирование: ЛаВА, ЛиВА, ИИС

Общая ответственность: ЛаВА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: LaVA, LiVA

Data collection: BEA, LiVA

Statistical analysis: BEA, IIS

Analysis and interpretation: LaVA, BEA, LiVA, IIS

Writing the article: BEA, IIS

Critical revision of the article: LaVA, LiVA, IIS

Overall responsibility: LaVA

Поступила 31.03.23

Принята в печать 23.11.23

Submitted 31.03.23

Accepted 23.11.23

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Сердечно-сосудистая хирургия

Cardiovascular Surgery

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-488-498

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ МИНИИНВАЗИВНОЙ ФЛЕБЭКТОМИИ И PRP-ТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ С ГОНАРТРОЗОМ

О. НЕЪМАТЗОДА¹, С.Х. КУРБАНОВ², Х.А. ЮНУСОВ¹, А.С. ЭХСОНОВ², С.Г. АЛИ-ЗАДЕ², Х.А. ТОШПУЛОТОВ²

¹ Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан

² Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: анализ результатов мини-инвазивной комбинированной флебэктомии (МИКФ) и первого опыта применения обогащённой тромбоцитами аутоплазмы (PRP-терапия) в лечении варикозной болезни (ВБ), сочетающейся с гонартрозом (ГА).

Материал и методы: проанализированы результаты лечения 26 пациентов (11 мужчин, 15 женщин; средний возраст $49,3 \pm 4,6$ лет), перенёсших МИКФ по поводу ВБ и PRP-терапию по поводу ГА. Средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов составил $28,9 \pm 2,1$ кг/м². У 7 (27%) пациентов отмечался второй (С2), у 15 (58%) – третий (С3) и у 4 (15%) – четвёртый (С4) класс ВБ. Изолированное расширение большой подкожной вены (БПВ) и её притоков отмечено у 9 (35%) пациентов, малой подкожной вены (МПВ) – у 2 (8%) больных. У более половины пациентов ($n=15$; 58%) отмечалось одномоментное расширение стволов и притоков БПВ и МПВ. У всех больных имело место двухстороннее расширение подкожных вен нижних конечностей с превалированием клиники в 19 (73%) случаев слева, в 7 (27%) наблюдениях – справа. У 17 (65%) пациентов имела недостаточность перфорантов голени. Согласно классификации Kellgren JH & Lawrence JS (1957) у 4 (15%) пациентов отмечалась I степень, у 14 (54%) – II и у 8 (31%) – III степень ГА. Флебологический статус оценивался визуально и с помощью дуплексного сканирования венозной системы нижних конечностей, а состояние коленных суставов – с помощью шкалы WOMAC.

Результаты: медиана суммарного индекса по шкале WOMAC до лечения составила 65,5 (61,0-74,0) баллов, в том числе индекс болевого синдрома – 14,0 (13,0-16,0) баллов, тугоподвижность коленного сустава – 6,0 (5,0-6,0) баллов и функционирование сустава – 47,0 (45,0-49,0) баллов. Всем пациентам первым этапом проведена МИКФ, вторым этапом – 4 сеанса PRP-терапии с еженедельным интервалом. Продолжительность оперативных вмешательств составила в среднем $115,5 \pm 35,5$ минут, госпитализации – $2,8 \pm 0,4$ суток. Ни в одном случае развития значимых осложнений не зафиксировано. После лечения отмечалось значительное уменьшение болевого синдрома и скованности, а также улучшение функционирования коленных суставов. Малая эффективность терапии отмечена в 4 (15%) случаев. Терминальная стадия ГА ($r=0,64$; $p<0,05$), длительность течения дегенеративного процесса в суставе ($r=0,56$; $p<0,05$), постоянный приём обезболивающих препаратов ($r=0,52$; $p<0,05$) и наличие сочетанного расширения стволов БПВ и МПВ ($r=0,59$; $p<0,05$) имели прямую корреляционную связь с малой эффективностью применения обогащённой тромбоцитами аутологичной плазмы.

Заключение: у пациентов с ВБ и ГА проведение МИКФ с соблюдением принципов минимальной инвазивности и внутрисуставное введение обогащённой тромбоцитами аутологичной плазмы позволяет значительно снизить болевой синдром и улучшить повседневную функциональную активность коленных суставов.

Ключевые слова: варикозная болезнь, артроз коленных суставов, минифлебэктомия, стриппинг, PRP-терапия.

Для цитирования: Неъматзода О, Курбанов СХ, Юнусов ХА, Эхсон АС, Али-Заде СГ, Тошпулотов ХА. Результаты комбинированной миниинвазивной флебэктомии и PRP-терапии при сочетании варикозной болезни с гонартрозом. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):488-98. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-488-498>

COMBINED MINIMALLY INVASIVE PHLEBECTOMY WITH PRP THERAPY FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY AND KNEE OSTEOARTHRITIS

O. NEMATZODA¹, S.KH. KURBANOV², KH.A. YUNUSOV¹, A.S. EKHSNOV², S.G. ALI-ZADE², KH.A. TOSHPULOTOV²

¹ Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To analyze the results of combined minimally invasive phlebectomy (CMIP) with platelet-rich plasma (PRP) therapy for the treatment of chronic venous insufficiency (CVI) and knee osteoarthritis (KOA).

Methods: The study analyzed the treatment results of 26 patients (11 men, 15 women, average age of 49.3 ± 4.6 years) with CVI and KOA who underwent CMIP with PRP therapy. The patients' average body mass index (BMI) was 28.9 ± 2.1 kg/m². It was observed that patients with CVI exhibited different grades of severity according to the Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological (CEAP) classification. Out of 26 patients, 7 (27%) were classified as CEAP class 2, 15 (58%) as class 3, and 4 (15%) as class 4. Isolated insufficiency of the great saphenous vein (GSV) and its tributaries was noted in 9 (35%) patients and the small saphenous vein (SSV) – in 2 (8%) patients. Of the 26 patients, 15 (58%) had combined insufficient GSV and SSV trunks and tributaries. All patients presented with bilateral saphenous vein insufficiency, predominantly on the left side in 19 (73%) cases and on the right side in 7 (27%) cases. Of 26 patients, 17 (65%) had insufficient tibial perforators. According to the Kellgren JH & Lawrence JS classification of osteoarthritis (OA), 4 (15%) of the patients had grade I KOA, 14 (54%) had grade II, and 8 (31%) had grade III. Phlebological status was assessed visually and with duplex scanning (DS) of the venous system in the lower extremities. The knee joints were evaluated using the WOMAC Osteoarthritis Index.

Results: The median total index on the WOMAC scale before treatment was 65.5 (61.0-74.0) points, including pain index – 14.0 (13.0-16.0) points, knee joint stiffness – 6.0 (5.0-6.0) points and joint functioning – 47.0 (45.0-49.0) points. All patients underwent CMIP as the first stage, followed by

four sessions of PRP therapy, one per week as the second stage. The average duration of surgical procedures was 115.5 ± 35.5 minutes, and patients stayed an average of 2.8 ± 0.4 days in the hospital. There were no significant complications in any case. After the treatment, there was a substantial decrease in pain and stiffness and an improvement in knee joint function. Therapy was ineffective in 4 (15%) cases. The effectiveness of PRP therapy is lower when certain factors are present. These factors include an advanced stage of KOA with a longer duration of the degenerative process in the joint, chronic use of painkillers, and the combined insufficiency of the GSV and SSV trunks. There is a direct correlation between these factors and the low effectiveness of platelet-rich autologous plasma.

Conclusion: In patients with CVI and KOA, performing CMIP and PRP therapy can significantly decrease pain and improve daily knee joint function.

Keywords: Varicose veins, knee osteoarthritis, microphlebectomy, stripping, PRP therapy.

For citation: Nematzoda O, Kurbanov SKh, Yunusov KhA, Ekhsanov AS, Ali-Zade SG, Toshpulotov KhA. Rezul'taty kombinirovannoy miniinvazivnoy flebektomii i PRP-terapii pri sochetanii varikoznoy bolezni s gonartrozom [Combined minimally invasive phlebectomy with PRP therapy for the treatment of chronic venous insufficiency and knee osteoarthritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):488-98. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-488-498>

ВВЕДЕНИЕ

Многими исследователями было доказано, что возраст, женский пол и избыточная масса тела являются значимыми факторами риска развития ВБ и дегенеративно-дистрофических заболеваний коленных суставов, и, нередко, эти нозологические формы диагностируются одновременно у одного пациента [1-4]. Главным симптомом указанных заболеваний является болевой синдром в нижних конечностях, чаще всего в коленном суставе и голени, который является основным поводом обращения пациентов к специалисту [1, 3]. В лечении этой категории пациентов применяются различные тактики, и единый алгоритм терапии до сих пор не разработан [2, 4]. Так, одна группа учёных является сторонниками оперативного лечения ВБ и консервативной терапии ГА [4, 5], другие рекомендуют проведение симультанной или поэтапной флебэктомии и санационной артроскопии [6], третья группа специалистов рекомендует мини-инвазивное лечение ВБ и эндопротезирование коленных суставов при терминальных стадиях ГА [2, 7].

В последние годы в лечении ГА стали широко применять PRP-терапию (Platelet Rich Plasma therapy), свидетельством чего являются публикации в профильных научных журналах [2, 8]. Однако о применении этого варианта терапии ГА у лиц с ВБ, нуждающихся в оперативном лечении или перенёсших вмешательства на венозной системе нижних конечностей, не сообщается. Кроме того, стойкость или возврат болевого синдрома в коленном суставе в ближайшем периоде после хирургического лечения ВБ является поводом к повторному обращению пациентов к специалисту [5, 6]. По этому поводу нередко пациентам назначаются курсы консервативной терапии или же рекомендуется оперативное лечение по поводу ГА, от проведения которого чаще всего пациенты воздерживаются [2, 3, 7]. Кроме того, именно не купированный выраженный болевой синдром в коленном суставе приводит к изменению биомеханики движения в конечности, что, в свою очередь, может выступить в качестве фактора риска развития рецидива ВБ [9-11].

В связи с этим, разработка адаптированного алгоритма лечения ВБ и ГА в условиях нашего региона, предусматривающего не только одномоментное лечение обоих заболеваний, но и имеющего высокую клиническую эффективность и экономическую приемлемость, является актуальным, так как не все пациенты имеют возможность проведения эндопротезирования коленного сустава или же длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов и хондропротекторов из-за сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта.

INTRODUCTION

Many researchers have shown that age, female gender, and overweight are significant risk factors for developing CVI and degenerative knee joint diseases. It is common for these conditions to be diagnosed in the same patient [1-4]. The primary symptom of these diseases is pain in the lower extremities, typically in the knee joint and legs, which is the primary reason for patients to seek medical attention [1, 3]. There is currently no unified treatment algorithm for this category of patients, and various tactics are employed [2, 4]. Scientists have different opinions regarding treating CVI associated with varicose veins (VV) and KOA. One group recommends surgical treatment for VV and conservative therapy for KOA [4, 5]. Another group suggests a combination of phlebectomy and arthroscopic sanitation of the knee, either simultaneously or staged [6]. Meanwhile, a third group recommends minimally invasive treatment for VV and knee replacement for advanced stages of KOA [2, 7].

PRP therapy is commonly used to treat KOA and has been extensively studied, as evidenced by multiple scientific publications [2, 8]. However, there are no reports of using this option for KOA therapy in patients with VV who require or have undergone surgical treatment or interventions on the lower extremities' venous system. In addition, persistent or recurrent knee pain following surgical treatment of VV prompts patients to seek further medical attention [5, 6]. Patients with KOA are often prescribed conservative or surgical treatment, which patients frequently decline [2, 3, 7]. In addition, unrelieved severe knee joint pain leads to changes in limb biomechanics, increasing the risk of VV relapse [9-11].

Developing an adapted algorithm for treating VV and KOA in our region is crucial. This algorithm should provide simultaneous treatment for both diseases and be clinically effective and economically acceptable. This is important because not all patients can undergo knee replacement or use non-steroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotectors for a long due to gastrointestinal tract comorbidities.

PURPOSE OF THE STUDY

To analyze the results of CMIP with PRP therapy for the treatment of VV combined with KOA.

METHODS

The study was a prospective controlled trial analyzing the treatment outcomes of 26 patients who received CMIP for VV

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов МИКФ и первого опыта применения обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в лечении ВБ, сочетающейся с ГА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По дизайну исследование носило проспективный контролируемый характер, где были анализированы результаты лечения 26 пациентов, перенёсших МИКФ по поводу ВБ и PRP-терапию по поводу ГА. Возраст пациентов варьировал от 41 до 61 года, составляя в среднем $49,3 \pm 4,6$ лет. Среди больных 11 (42%) явились лицами мужского и 15 (58%) – женского полов. Средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов составил $28,9 \pm 2,1$ кг/м², при этом каждый третий пациент ($n=9$; 35%) имел избыточный вес (ИМТ – $31,9 \pm 1,5$ кг/м²), что, как известно, является общим фактором риска ВБ и ГА.

Диагностика ВБ и ГА базировалась как на клинических проявлениях этих заболеваний и жалобах пациентов, так и на результатах дуплексного сканирования (ДС) сосудов и рентгенологических методах исследования коленных суставов. Обследование и лечение пациентов носили преемственный характер и проводились в тесном сотрудничестве сосудистых хирургов с врачами ортопедами-травматологами.

Оценка степени ВБ проводилась по классификации CEAP (1997) [12], степени ГА – по рентгенологическим критериям, предложенным Kellgren JH & Lawrence JS (1957) [13].

У 7 (27%) пациентов отмечалась второй (C2), у 15 (58%) – третий (C3) и у 4 (15%) – четвёртый (C4) класс ВБ. Изолированное расширение БПВ и её притоков отмечено у 9 (35%) пациентов, МПВ – у 2 (8%) больных. У более половины пациентов ($n=15$; 58%) отмечалось одномоментное расширение стволов и притоков БПВ и МПВ. У всех пациентов имело место двухстороннее расширение подкожных вен нижних конечностей, в 19 (73%) случаев с более выраженными клиническими проявлениями слева, в 7 (27%) – справа. У 17 (65%) больных имелась недостаточность перфорантов голени.

Диаметр приустьевых отделов БПВ, определённый с помощью ДС, составил в среднем $11,6 \pm 1,9$ мм, МПВ – $7,7 \pm 1,6$ мм, перфорантов – $4,1 \pm 2,3$ мм.

Согласно классификации Kellgren JH & Lawrence JS (1957) у 4 (15%) пациентов отмечалась I степень, у 14 (54%) – II и у 8 (31%) – III степень ГА.

Во всех случаях первым этапом проводилась МИКФ (кроссектомия, короткий стриппинг ствола БПВ и МПВ зондами Эшша, минифлебэктомия притоков крючками Мюллера, надфасциальная перевязка перфорантов по Коккету из мини-разрезов), вторым этапом – PRP-терапия. Следует отметить, что первая процедура внутрисуставного введения обогащённой тромбоцитами аутологичной плазмы проводилась спустя первые сутки после операции, последующие три процедуры – еженедельно. В итоге все пациенты получили стандартный курс PRP-терапии – 4 процедуры с еженедельным интервалом.

Забор крови и приготовление обогащённой тромбоцитами аутологичной плазмы проводились по стандартной методике, описанной в работе Потапнева МП и соавт. (2018) [14].

Оценка флебологического статуса нижних конечностей и функции коленных суставов проводилась как при госпитализации пациентов, так и после завершения курса комплексного лечения. Флебологический статус оценивался визуально и с помощью ДС венозной системы нижних конечностей, а состояние колен-

and PRP therapy for KOA. The patients' ages ranged from 41 to 61 years, with an average age of 49.3 ± 4.6 years. Out of the total number of patients, 11 (42%) were males, while 15 (58%) were females. The study found that the patients' average BMI was 28.9 ± 2.1 kg/m². Moreover, 9 out of 26 patients (35%) were overweight, with a BMI of 31.9 ± 1.5 kg/m², a well-known risk factor for CVI associated with VV and KOA.

The diagnosis of VV and KOA was based on clinical manifestations, patient complaints, and DS and X-ray imaging results. The treatment and examination of patients were conducted in close collaboration between vascular surgeons and orthopedic traumatologists.

The severity of CVI and KOA were assessed using the CEAP classification (1997) and Kellgren JH & Lawrence JS radiological criteria (1957), respectively. Out of 26 patients, 7 (27%) were classified as CEAP class 2, 15 (58%) as class 3, and 4 (15%) as class 4. Isolated insufficiency of the GSV and its tributaries was observed in 35% of patients, while the SSV was noted in only 8%. More than half of the patients ($n=15$; 58%) had a combined insufficiency of the trunks and tributaries of the GSV and SSV. Bilateral saphenous vein insufficiency was observed in all patients. Clinical manifestations appeared more pronounced on the left side in 19 cases (73%) and on the right in 7 cases (27%); perforator vein insufficiency was present in 17 patients (65%).

The GSV's ostial part diameter, determined using DS, averaged 11.6 ± 1.9 mm, the SSV – 7.7 ± 1.6 mm, and the perforators – 4.1 ± 2.3 mm.

According to the classification of Kellgren JH & Lawrence JS (1957), 4 (15%) patients had grade I, 14 (54%) had grade II, and 8 (31%) had grade III KOA.

In all cases, the first stage involved CMIP, which included crossectomy, short stripping of the GSV and SSV trunk using a PIN-stripper, Muller's hook phlebectomy, suprafascial ligation of incompetent perforating veins through multiple small local incisions by Cockett and Dodd's procedure. The second stage of the treatment was PRP therapy. Postoperatively, the first intra-articular injection of platelet-rich autologous plasma was administered, followed by three more injections at weekly intervals. As a result, all patients underwent a standard PRP therapy course consisting of four weekly procedures.

Blood was collected, and PRP was prepared by the Potapnev MP et al (2018) [14]. After hospitalization, we assessed the phlebological status of the lower extremities and knee joint function following combined treatment. Visual and DS assessments were used to evaluate the lower extremity venous system status. KOA was evaluated using the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) index [15].

WOMAC index is a self-administered questionnaire consisting of 24 items divided into 3 subscales: pain (5 items, minimum score 0, maximum score 20), stiffness (2 items, minimum score 0, maximum score 8), and physical function (17 items), minimum score 0, maximum – 68). The scale results are interpreted based on a score range of 0-14, 15-28, 29-38, and 38 or more. A score of 0-14 is considered excellent, meaning there is no damage to the knee joint. A score of 15-28 is considered good and indicates mild damage. A score of 29-38 is considered satisfactory and indicates moderate severity damage. Finally, a score of 38 or more is considered extreme. Higher scores on the WOMAC scale indicate a greater degree of pain, stiffness, and functional limitations.

ных суставов – с помощью шкалы WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) [15].

Шкала WOMAC состоит из 3 разделов и 24 вопросов, включая разделы, посвящённые боли (5 вопросов, минимальная сумма баллов 0, максимальная – 20), скованности (2 вопроса, минимальная сумма баллов 0, максимальная – 8) и повседневной физической функции (17 вопросов, минимальная сумма баллов 0, максимальная – 68). При сумме баллов, равной 0-14, результаты шкалы трактуются как отличные, и это означает отсутствие поражения коленного сустава, при 15-28 баллах – результат хороший, и поражение носит лёгкий характер, при 29-38 баллах – результат удовлетворительный, и поражение имеет среднюю степень тяжести, при 38 баллах и более – результат неудовлетворительный, и имеет место тяжёлая степень изменения сустава.

Критериями включения в исследование явились:

- наличие сочетания ВБ с ГА;
- возраст старше 40 лет;
- нормальные показатели гемограммы;
- наличие показаний для оперативного лечения ВБ.

Критериями исключения из исследования явились:

- травматические повреждения коленного сустава и его связок;
- наличие или перенесённый тромбоз поверхностных и/или глубоких вен нижних, синдром нижней полой вены;
- молодой возраст (40 лет и моложе);
- наличие беременности;
- наличие тромбоцитопении и анемии;
- наличие острого воспалительного процесса в коленном суставе;
- отказ пациентов от участия в исследовании.

План настоящего исследования был составлен совместно сосудистыми хирургами и травматологами и был одобрен Локальной этической комиссией Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии (протокол № 4, от 15.05.2023 года).

Полученные в ходе анкетирования данные были занесены в программу Excell и в последующем подвергнуты статистической обработке с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределения выборки оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели описаны в виде медианы с квартилями включения и исключения. Парные сравнения между зависимыми группами по количественным показателям проводились по Т-критерию Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка функционального состояния коленных суставов до и после лечения приведена в табл.

Следует отметить, что только у 2 (7,7%) пациентов болевой синдром носил лёгкий характер, а в остальных наблюдениях имел умеренный или выраженный характер. Одной из особенностей у наблюдавшихся пациентов явилось усиление выраженности тугоподвижности и болевого синдрома в коленном суставе при совершении молитвы.

Многофакторный анализ выявил следующие прямые корреляционные связи между: выраженной утренней скованностью и степенью ГА ($r=0,41$; $p<0,05$), а также кратностью ранее полученной консервативной терапии ($r=0,40$; $p<0,05$); затруднениями ходьбы по квартире и диаметром МПВ ($r=0,64$; $p<0,05$), а также наличием горизонтального рефлюкса ($r=0,64$; $p<0,05$); затрудне-

The criteria for inclusion in the study were as follows:

- Combination of VV with KOA
- Age over 40 years
- Normal hemogram values
- Indications for surgical treatment of VV.

The exclusion criteria from the study were as follows:

- Traumatic injuries of the knee joint and its ligaments
- Thrombosis (present or previous) of the lower extremities' superficial and/or deep veins, inferior vena cava syndrome
- Young age (40 years and younger)
- Pregnancy
- Thrombocytopenia and anemia
- An acute inflammatory process in the knee joint
- Refusal of patients to participate in the study.

The study's plan was created collaboratively by vascular surgeons and traumatologists to ensure its comprehensiveness. The Local Ethics Commission of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery approved the study under protocol № 4 on May 15, 2023.

The survey data was entered into Excel and analyzed using Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). The normality of the sample distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Quantitative data are described as medians with inclusive and exclusive quartiles. Pairwise comparisons using the Wilcoxon T-test compared quantitative indicators between dependent groups. Spearman's rank correlation analysis was conducted. Statistical significance was assigned to differences between groups at $p<0.05$.

RESULTS

An assessment of knee joint function before and after treatment is presented in the table.

Only 2 out of 26 patients reported mild pain; the remaining cases were moderate to severe. One observed feature was increased pain syndrome and stiffness in the knee joint during prayer.

Results from the multivariate analysis showed direct correlations between several factors. Severe morning stiffness correlated with the degree of KOA ($r=0.41$; $p<0.05$) and the frequency of prior conservative therapy ($r=0.40$; $p<0.05$). Difficulty walking around the apartment was found to correlate with the diameter of the SVC ($r=0.64$; $p<0.05$) and the presence of horizontal reflux ($r=0.64$; $p<0.05$). Difficulties when getting in or out of a car were found to correlate with the presence of expansion ($r=0.44$; $p<0.05$), the diameter of the ostial part of the GSV trunk ($r=0.42$; $p<0.05$), and the presence of vertical reflux lasting more than 5 seconds ($r=0.64$; $p<0.05$). Finally, taking off socks correlated with gender ($r=0.40$; $p<0.05$). However, the study showed an inverse correlation between the diameter of the GSV and SSV and the occurrence of pain when going up or down stairs ($r=-0.52$, $p<0.05$ and $r=-0.40$, $p<0.05$, respectively). Additionally, age and difficulty getting on/off the toilet were inversely correlated with pain occurrence ($r=-0.48$, $p<0.05$). Thus, the results indicate that patients with VV and KOA pain experience significant limitations in daily activity, including active movements and freedom of movement.

Before hospitalization, all patients received an in-depth explanation of the benefits and drawbacks of the proposed treat-

Таблица Результаты оценки функции коленного сустава по шкале WOMAC до и после лечения, Me [Q25; Q75]

Table The WOMAC scores before and after treatment, Me [Q25; Q75]

Показатель Item	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p
Боль/Pain			
при ходьбе/walking	2.5 [1.0-4.0]	2.0 [1.0-3.0]	<0.01
при подъёме по лестнице/stair climbing	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-3.0]	<0.001
ночью в постели/nocturnal	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
в покое/rest	3.0 [2.0-4.0]	1.5 [1.0-2.0]	<0.001
при нагрузке/weight bearing	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
Тугоподвижность/Stiffness			
утренняя скованность/morning stiffness	3.0 [2.0-3.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
скованность, возникающая в течение дня/ stiffness occurring later in the day	3.0 [2.0-3.0]	1.5 [1.0-2.0]	<0.001
Ежедневные функции (какие затруднения вы испытываете?)/ Physical function (how much difficulty have you had when)			
спускаясь по лестнице/descending stairs	3.0 [2.0-4.0]	2.0 [1.0-2.0]	<0.001
поднимаясь по лестнице/ascending stairs	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
при подъёме со стула/rising from sitting	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
стоя/standing	3.0 [2.0-4.0]	1.5 [1.0-2.0]	<0.001
при наклоне вниз/bending to floor	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
при ходьбе по квартире/walking on flat surface	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
саясь или выходя из автомобиля/getting in/out of car	3.0 [2.0-3.0]	2.0 [1.0-2.0]	<0.001
при ходьбе за покупками/going shopping	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-3.0]	<0.001
при надевании носков/putting on socks	3.0 [3.0-4.0]	2.0 [1.0-3.0]	<0.001
лёжа в кровати/lying in bed	2.0 [2.0-3.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
при снятии носков/taking off socks	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
при подъёме с кровати/rising from bed	2.5 [1.0-3.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
заходя/выходя из ванны/getting in/out of bath	2.0 [2.0-3.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
при сидении/sitting	3.0 [2.0-4.0]	2.0 [1.0-3.0]	<0.001
саясь/вставая с унитаза/getting on/off toilet	3.0 [2.0-3.0]	1.5 [1.0-2.0]	<0.001
при тяжёлой работе по дому/heavy domestic duties	3.0 [3.0-4.0]	2.0 [1.0-3.0]	<0.001
при лёгкой работе по дому/light domestic duties	2.0 [2.0-3.0]	1.0 [1.0-2.0]	<0.001
Общий балл/Total score	65.5 [61.0-74.0]	36.5 [32.0-41.0]	<0.001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

Note: p – statistical significance in the difference of the indicator values before and after treatment (according to the Wilcoxon T-test)

ниями при посадке или выходе из автомобиля и наличием расширения ($r=0,44$; $p<0,05$), диаметром приустьевых отделов ствола БПВ ($r=0,42$; $p<0,05$), а также наличием вертикального рефлюкса продолжительностью более 5 секунд ($r=0,64$; $p<0,05$); снятием носков и полом ($r=0,40$; $p<0,05$). Однако отмечалась обратная корреляционная связь между появлением боли при подъёме или спуске по лестнице и диаметром БПВ ($r=-0,52$; $p<0,05$), а также диаметром МПВ ($r=-0,40$; $p<0,05$), возрастом и трудностями при посадке/вставании с унитаза ($r=-0,48$; $p<0,05$).

Таким образом, полученные результаты показывают, что ГА с наличием болевого синдрома у пациентов с ВБ приводит к существенным изменениям в повседневной активности, препятствуя активным движениям и возможности свободного передвижения.

До госпитализации со всеми пациентами проводилась подробная разъяснительная беседа о преимуществах и недостатках запланированного объёма лечения, а также существовании других вариантов терапии. Лечение пациентов проводилось только после получения добровольного письменного их согласия.

В зависимости от степени ВБ и результатов ДС всем больным операции на венозной системе проводились с соблюдением принципа минимальной инвазивности, а также выполнения мак-

ment plan and information about alternative treatment options. Patients were only treated after obtaining their voluntary written informed consent.

Patients diagnosed with venous insufficiency and VV underwent CMIP procedures based on the results obtained from their DS. The procedure was carried out while the patients were under spinal anesthesia. The first step in the procedure involved cross-section through an infrainguinal incision. This was followed by a brief stripping of the GSV trunk on the thigh and then – the GSV or SSV on the leg (Fig. 1).

Perforating veins were ligated suprafascially from a mini-incision (up to 5 mm) after being previously marked during DS. Aberrant tributary veins were removed using Müller hooks via separate stab incisions, following miniplebectomy principles. Following the cross-section procedure, the wound was closed with one or two sutures. The sterile adhesive tape was used to bring the edges of minor skin wounds (<5 mm long) together. The average duration of surgical interventions was 115.5 ± 35.5 minutes, varying based on the number and extent of saphenous vein dilations.

симально радикального по объёму вмешательства. Все операции проводились под спинальной анестезией. Первым этапом выполнялась кроссэктомия из подпахового миниразреза, в последующем проводился короткий стриппинг ствола БПВ на бедре, БПВ и/или МПВ на голени (рис. 1).

Перфорантные вены, предварительно маркированные при ДС, перевязывались надфасциально из миниразреза (до 5 мм). Аберрантные притоковые вены удалялись крючками Мюллера из отдельных проколов с соблюдением принципа минифлебэктомии. В последующем на рану кроссэктомии накладывался один или два шва. Края мелких ран кожи, имевшие длину менее 5 мм, приближались друг другу при помощи стерильного лейкопластыря. Продолжительность оперативных вмешательств составила в среднем $115,5 \pm 35,5$ минут и зависела от количества и объёма расширенных подкожных вен.

На следующие сутки после операции проводилась первая процедура внутрисуставного введения обогащённой тромбоцитами аутологичной плазмы (рис. 2). Активизация пациентов проводилась на следующий день после операции.

Средняя продолжительность госпитализации пациентов составила $2,8 \pm 0,4$ суток. Ни в одном наблюдении серьёзных осложнений не отмечено, кроме незначительных кровоподтёков, которые на фоне проведения перевязок рассасывались.

При выписке пациентам рекомендовалось постоянное ношение компрессионного трикотажа или бинтование конечностей эластическими бинтами. Также было рекомендовано реабилитационное лечение, включающее приём антиагрегантов, флеботоников и хондропротекторов.

В последующем еженедельно проводились остальные три процедуры PRP-терапии в амбулаторном режиме (рис. 3). После выполнения внутрисуставных вмешательств ни у одного пациента локальных осложнений не было отмечено.

Через 40 дней после операции и 10 суток после четвёртого внутрисуставного введения обогащённой тромбоцитами аутоло-

On the following day following surgery, the first intra-articular injection of autologous PRP was performed (Fig. 2). Patients were mobilized the next day following surgery.

The typical length of stay for patients in the hospital was 2.8 ± 0.4 days. No significant complications were observed, only minor bruises that resolved with dressings.

After discharge, patients were advised to wear compression stockings or consistently wrap their limbs with elastic bandages. The recommended treatment for rehabilitation included antiplatelet agents, phlebotonics, and chondroprotectors.

Weekly outpatient PRP therapy sessions were conducted for the remaining three weeks (Fig. 3). None of the patients experienced local complications after undergoing intra-articular interventions.

After forty days of surgery and ten days of receiving the fourth intra-articular injection of platelet-rich autologous plasma, a clinical examination was conducted to assess the function of their knee joints. The results of the examination are presented in the table above. The therapy reduced pain and stiffness and improved knee function. However, in some cases ($n=4$; 15%), the pain syndrome was moderate, and some patients continued to complain regarding the malfunctioning of the knee joint of varying degrees of severity. In this study, we analyzed multiple factors contributing to the low effectiveness of PRP therapy for treating

Рис. 1 Стриппинг ствола БПВ на бедре и голени

Fig. 1 Stripping the trunk of the GSV on the thigh and lower leg



Рис. 2 Внутрисуставное введение обогащённой тромбоцитами аутологичной плазмы через сутки после флебэктомии

Fig. 2 Platelet-rich autologous plasma was injected into the joint one day after the phlebectomy procedure



Рис. 3 Внутрисуставное введение обогащённой тромбоцитами аутологичной плазмы в амбулаторном режиме через 15 дней после проведённой флебэктомии

Fig. 3 Platelet-rich autologous plasma is administered directly into the joint in outpatient settings 15 days after phlebectomy

гичной плазмы проводились контрольное клиническое обследование пациентов и оценка функции коленных суставов, результаты которых были представлены в вышеприведённой таблице. Проведённая терапия позволила значительно уменьшить степень болевого синдрома, скованность и улучшить функционирование коленных суставов. Однако в некоторых случаях ($n=4$; 15%) болевой синдром носил умеренный характер, и ряд жалоб пациентов касательно полного функционирования коленного сустава в той или иной степени выраженности продолжал иметь место. В связи с этим, нами был проведён многофакторный анализ причин малой эффективности PRP-терапии в лечении ГА. Выяснилось, что терминальная стадия ГА ($r=0,64$; $p<0,05$), длительность течения дегенеративного процесса в суставе ($r=0,56$; $p<0,05$), постоянный приём обезболивающих препаратов ($r=0,52$; $p<0,05$) и наличие сочетанного расширения стволов БПВ и МПВ ($r=0,59$; $p<0,05$) имели прямую корреляционную связь с малой эффективностью применения обогащённой тромбоцитами аутологичной плазмы. Обратная корреляционная связь отмечалась только при усилении болевого синдрома при подъёме/спуске по лестнице с наличием постоянного приёма обезболивающих препаратов ($r=-0,49$; $p<0,05$).

Таким образом, приведённые выше данные показывают, что у пациентов среднего или преклонного возраста с ВБ часто диагностируется артроз коленных суставов, который также требует одномоментного лечения. Используемая нами тактика, заключающаяся в выполнении МИКФ и PRP-терапии при сочетании этих заболеваний, показала высокую непосредственную эффективность.

Ограничение исследования: малая выборка пациентов и необходимость в изучении средне-отдалённых результатов лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературных источников показывает, что 30,4%-51,3% пациентов с ВБ в возрасте 40 лет и старше страдают ГА различной степени тяжести, требующим лечения [2-4, 16]. Кроме того, нередко ГА и его осложнения по типу синовиальной кисты подколенной области являются факторами риска ухудшения течения или рецидива ВБ из-за нарушения биомеханики движения [9-11], а также, вследствие экстравазальной компрессии подколенных сосудов, способствуют развитию тромботического их поражения [17].

В отношении лечения этой категории пациентов мнения специалистов расходятся, и при этом единый консенсус до сих пор не принят [2, 4], особенно с учётом экономических возможностей пациентов. Так, «золотым стандартом» лечения ГА тяжёлой степени является эндопротезирование коленного сустава [17], а препараты из числа гиалуроновой кислоты, применяющиеся в лечении патологии суставов, являются дорогостоящими [6, 18]. В связи с этим, не все пациенты с ГА имеют возможность получения вышеуказанной терапии из-за экономической её недоступности. Следовательно, оптимизация лечения этой категории пациентов в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения считается актуальной, так как при минимальных материальных затратах позволяет значительно улучшить течение суставного синдрома и облегчить страдание пациентов, позволяя, тем самым, значительно улучшить качество их жизни.

Что же касается вопроса лечения ВБ у этой категории пациентов, то нет чётких рекомендаций по применению минимально-инвазивных или традиционных методов операции в зависимости от возраста пациентов и степени ГА. В существующих рекомендациях по лечению хронических заболеваний вен мето-

KOA. Based on the research findings, it was discovered that the advanced stage of KOA had a significant and direct correlation with the low effectiveness of the use of platelet-rich autologous plasma. The duration of the degenerative process in the joint, constant use of painkillers, and the combined insufficient of the trunks of the GSV and SSV also showed a direct correlation with this low effectiveness. The correlation coefficients (r) were 0.64, 0.56, 0.52, and 0.59, respectively, with all p -values being less than 0.05. An inverse correlation was found only when the pain syndrome increased with stair use and constant painkiller use ($r=-0.49$; $p<0.05$).

Thus, the data above demonstrate that middle-aged or elderly patients with VV are often diagnosed with KOA, which requires immediate treatment. Our approach involved using CMIP and PRP therapy to treat a combination of these diseases, resulting in high immediate efficacy.

Limitation of the study: There was a small sample of patients, and the study only analyzed mid-term treatment results.

DISCUSSION

Analysis of literary sources indicates that 30.4% to 51.3% of patients aged 40 or older with VV suffer from varying degrees of KOA that require treatment [2-4, 16]. In addition, KOA and its related complications, such as synovial cysts in the popliteal region, can exacerbate or trigger CVI with VV due to impaired movement biomechanics [9-11]. Extravasal compression of the popliteal vessels can contribute to thrombotic lesions [17].

Expert opinions differ on treating this patient category without consensus [2, 4], particularly considering patients' financial capabilities. Thus, knee replacement, the "gold standard" for treating severe KOA [17], and hyaluronic acid preparations used in joint pathology treatment can be costly [6, 18]. In some cases, not all patients with KOA can afford the above therapy. Due to limited healthcare resources, optimizing the treatment of patients in this category is crucial. With minimal material costs, it can significantly improve the course of the articular syndrome and alleviate the patient's suffering, thereby significantly improving their quality of life.

There is currently no clear recommendation for the treatment of VV in patients with KOA, and the choice between minimally invasive or conventional surgical methods may depend on the patient's age and the severity of their condition. In treating chronic venous diseases, endovenous thermal ablation (EVTA) techniques and various phlebectomy options are the recommended first-line treatments for VV (Class I recommendations, level of evidence C) [19]. However, we have previously demonstrated that the presence of KOA and biomechanical disturbances during movement often result in VV relapse [3]. We believe that removing the trunk and tributaries of the GSV and/or SSV using an open surgery that follows the principles of minimal invasiveness not only reduces the risk of VV recurrence but is also more cost-effective than using EVTA techniques including endovenous laser ablation (EVLA) or radiofrequency ablation (RFA).

It is worth noting that performing surgical interventions for VV and adequately eliminating pathological reflux can significantly improve the course of the articular syndrome without requiring appropriate treatment for KOA [2, 4, 5, 9]. Thus, as Oga Y et al (2021) demonstrated, EVLA significantly reduced knee joint pain in 71.4% of patients, improving their daily function [5]. However,

дом терапии первой линии ВБ являются эндовенозные термальные методы облитерации, а также различные варианты флебэктомии (Класс I, уровень доказательности C) [19]. Однако ранее нами было показано, что наличие ГА и нарушение биомеханики движения достаточно часто приводят к рецидиву ВБ [3]. В связи с этим, удаление ствола и притоков БПВ и/или МПВ открытым способом с соблюдением принципов минимальной инвазивности, по нашему мнению, позволяет не только снизить риск рецидива ВБ, но и экономически является более выгодным по сравнению с эндовенозной лазерной облитерацией (ЭВЛО) или же радиочастотной абляцией варикозно расширенных подкожных вен.

Следует отметить, что проведение различных вариантов оперативных вмешательств по поводу ВБ с адекватным устранением патологических рефлюксов позволяет значительно улучшить течение суставного синдрома даже без соответствующего лечения ГА [2, 4, 5, 9]. Так, в исследовании Oga Y et al (2021) было продемонстрировано, что проведение ЭВЛО у 71,4% пациентов способствовало значительному снижению болевого синдрома в коленных суставах, тем самым улучшило их повседневное функционирование [5]. Однако, как по нашим данным, так и по данным вышеуказанных авторов у пациентов с терминальными стадиями ГА ликвидация ВБ с дополнительным проведением PRP-терапии не приводит к значительному облегчению страдания пациентов. Кроме того, как показали исследования Синяченко ЮО и соавт. (2017), у пациентов с ВБ с тяжёлыми дегенеративными изменениями коленного сустава уже через месяц после оперативного лечения ВБ и болезнь-модифицируемого лечения отмечается возврат нестерпимого или сильного болевого синдрома с ограничением функциональной активности коленного сустава [9].

Щеглов ЭА и Везикова НН (2012) рекомендует проведение поэтапного лечения этой категории пациентов, выполняя первым этапом флебэктомию с последующим продлённым консервативным лечением ГА. По мнению авторов, такая тактика позволяет значительно улучшить течение суставного синдрома, позволяя увеличить толщину и структуру суставного хряща коленного сустава [4]. Однако, по нашему мнению, широкое применение такой тактики, где предусмотрен длительный пероральный приём нестероидных противовоспалительных препаратов, с целью уменьшения степени выраженности болевого синдрома и купирования воспалительного процесса в коленном суставе, приводит к тяжёлым поражениям желудочно-кишечного тракта. Опираясь на собственный опыт лечения этой категории пациентов, а также данные некоторых исследователей [11, 17] для снижения интенсивности болевого синдрома в коленных суставах мы рекомендуем исключительно применять топические средства локального действия, являющиеся более безопасными в плане повреждения желудочно-кишечного тракта.

Следует отметить, что применение PRP-терапии в лечении сопутствующего ГА является высокоэффективным и экономически более выгодным по сравнению с внутрисуставным введением препаратов гиалуроновой кислоты, о чём свидетельствуют опубликованные данные ряда учёных [8, 18], а также результаты наших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов среднего и преклонного возрастов с ВБ часто диагностируется артроз коленных суставов, лечение которого требует преемственности и мультидисциплинарного подхода. Выполнение МИКФ и PRP-терапии при сочетании этих заболеваний является достаточно эффективным и способствует восстановлению

according to our data and that of the cited authors, the removal of VV with additional PRP therapy does not significantly alleviate the suffering of patients in advanced stages of KOA. According to studies conducted by Sinyachenko YuO et al in 2017, patients with VV who had severe degenerative changes in their knee joint experienced a return of severe or unbearable pain and limited functional activity of the knee joint just a month after undergoing surgical and disease-modifying treatments [9].

Shcheglov EA and Vezikova NN (2012) recommend a staged treatment approach for patients with KOA. This involves performing phlebectomy as the first stage, followed by prolonged conservative treatment. According to the authors, this tactic can significantly improve the course of the articular syndrome, increasing the thickness and structure of the knee joint's articular cartilage [4]. In our opinion, the frequent use of long-term oral administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs to alleviate knee joint pain and inflammation can cause severe damage to the gastrointestinal tract. Based on our extensive experience in treating this category of patients supported by published data [11, 17], we recommend using only local topical agents to reduce pain intensity in the knee joints. Compared to other treatments, these agents are safer and have a lower risk of causing damage to the gastrointestinal tract.

It's worth mentioning that PRP therapy is a highly effective and cost-efficient treatment for concomitant KOA compared to intra-articular administration of hyaluronic acid preparations. This is supported by published data from various scientists [8, 18], as well as the results of our studies.

CONCLUSION

Middle-aged and elderly patients with VV often develop KOA, which requires a continuous and multidisciplinary treatment approach. The implementation of CMIP and PRP therapy for treating the combination of these diseases has proven to be highly effective. It improves venous hemodynamics and joint symptoms with minimal complications. The best treatment option for patients who cannot undergo knee replacement due to limited resources is implementing this tactic in our region.

венозной гемодинамики нижних конечностей и существенному улучшению течения суставного синдрома, не сопровождаясь при этом развитием значимых послеоперационных осложнений. Широко практическое внедрение этой тактики в лечении пациентов

с ограниченными экономическими ресурсами, не имеющих возможности проведения эндопротезирования коленного сустава, является оптимальным вариантом терапии в условиях нашего региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубарева ЕВ, Лесняк ОМ. Влияет ли варикозная болезнь нижних конечностей на проявления остеоартроза коленных суставов? *Лечащий врач*. 2016;12:64-8.
2. Агеева АИ, Куликов АГ, Воловец СА, Герасименко МЮ, Ярустовская ОВ. Гонартроз в сочетании с хронической венозной недостаточностью: новый взгляд на терапию. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(5):29-35. <https://doi.org/10.17116/kurort20199605129>
3. Немаззод О, Гаиров АД, Курбанов СХ, Тошпулатов ХА, Али-Заде СГ, Баратов АК. Значение гонартроза в развитии варикозной болезни нижних конечностей. *Вестник Авиценны*. 2022;24(2):193-203. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-193-203>
4. Щеглов ЭА, Везикова НН. Эффективность хирургического лечения варикозной болезни у пациентов с хронической венозной недостаточностью в сочетании с гонартрозом. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета*. 2012;6:55-8.
5. Oga Y, Sugiyama S, Matsubara S, Inaki Y, Matsunaga M, Shindo A. The effectiveness of endovenous thermal ablation for the knee symptoms of the osteoarthritis with varicose veins. *Ann Vasc Dis*. 2021;14(2):108-11. <https://doi.org/10.3400/avd.oa.21-00016>
6. Немаззод О, Гаиров АД, Солиев ОФ, Тошпулатов ХА, Али-Заде СГ, Баратов АК. Результаты первого опыта симультанных операций при варикозной болезни и гонартрозе. *Вестник Авиценны*. 2022;24(3):331-43. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-331-343>
7. Alrithwany MHI, Manaa HZH, Al-Omari WRS. Knee osteoarthritis: Measurement of disability and associations with chronic venous insufficiency of the legs and osteoporosis. *International Journal of Development Research*. 2019;9(03):26185-204.
8. Теплов ОВ, Теплова ЮС, Плаксейчук ЮА, Масгутов РФ, Масгутова ГА, Салихов РЗ, и др. Применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в лечении пациентов старшей возрастной группы с остеоартрозом коленного сустава II-III ст. *Практическая медицина*. 2017;8:130-2.
9. Синяченко ЮО, Самойленко ГЕ, Синяченко ОВ. Влияние гонартроза на течение и эффективность лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. *Травма*. 2017;18(1):63-7. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.18.2017.95591>
10. Садриев ОН, Калмыков ЕЛ, Гаиров АД, Иноятлов МС. Рецидив варикозной болезни после флебэктомии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;24(1):86-90.
11. Котельников ГП, Лосев ИИ, Сизоненко ЯВ, Каторкин СЕ. Особенности диагностики и тактики лечения пациентов с сочетанным поражением опорно-двигательной и венозной систем нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2013;21(3):42-53.
12. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statements. Ad Hoc Committee, American Venous Forum. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1997;38(5):437-41.
13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
14. Потапнев МП, Кривенко СИ, Богдан ВГ, Космачёва СМ, Шляга ОЛ, Карпенко ФН. Плазма крови, обогащённая растворимыми факторами тромбоцитов: получение, стандартизация, медицинское применение. *Здравоохранение*. 2018;10:38-44.

REFERENCES

1. Zubareva EV, Lesnyak OM. Vliyaet li varikoznaya bolezn' nizhnikh konechnostey na proyavleniya osteoartroza kolennykh sustavov? [Does lower extremity varicose disease influence manifestations of knee osteoarthritis?]. *Lechashiy vrach*. 2016;12:64-8.
2. Ageeva AI, Kulikov AG, Volovets SA, Gerasimenko MYu, Yarustovskaya OV. Gonartroz v sochetanii s khronicheskoy vеноznoy nedostatochnost'yu: novyy vzglyad na terapiyu [Gonarthrosis concurrent with chronic venous insufficiency: A new look at therapy]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2019;96(5):29-35. <https://doi.org/10.17116/kurort20199605129>
3. Nematzoda O, Gaibov AD, Kurbanov SKh, Toshpulotov KhA, Ali-Zade SG, Bara-tov AK. Znachenie gonartroza v razvitiy varikoznoy bolezn'i nizhnikh konechnos-tay [The role of knee osteoarthritis in the development of varicose veins in the lower extremities]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(2):193-203. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-193-203>
4. Shcheglov EA, Vezikova NN. Ehfektivnost' khirurgicheskogo lecheniya varikoz-noy bolezn'i u patsientov s khronicheskoy vеноznoy nedostatochnost'yu v so-chetanii s gonartrozom [Effectiveness of varicose disease surgical treatment in patients with chronic venous deficiency in combination with knee osteo-arthritis]. *Uchyonye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012;6:55-8.
5. Oga Y, Sugiyama S, Matsubara S, Inaki Y, Matsunaga M, Shindo A. The effec-tiveness of endovenous thermal ablation for the knee symptoms of the os-teoarthritis with varicose veins. *Ann Vasc Dis*. 2021;14(2):108-11. <https://doi.org/10.3400/avd.oa.21-00016>
6. Nematzoda O, Gaibov AD, Soliev OF, Toshpulotov KhA, Ali-Zade SG, Bara-tov AK. Rezul'taty pervogo opyta simul'tannykh operatsiy pri varikoznoy bolezn'i i go-nartroze [Evaluation of results of the first experience of combined surgery for varicose veins and knee osteoarthritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(3):331-43. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-3-331-343>
7. Alrithwany MHI, Manaa HZH, Al-Omari WRS. Knee osteoarthritis: Mea-surement of disability and associations with chronic venous insufficiency of the legs and osteoporosis. *International Journal of Development Research*. 2019;9(03):26185-204.
8. Teplov OV, Teplova YuS, Plakseychuk YuA1, Masgutov RF, Masgutova GA, Salikh-hov RZ, i dr. Primenenie autologichnoy bogatoy trombocitami plazmy v lechenii patsientov starshey vozrastnoy gruppy s osteoartrozom kolennogo sustava II-III st [The use of autologous PRP in the treatment of patients of the older age group with II-III stage osteoarthritis of the knee joint]. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;8:130-2.
9. Sinyachenko YuO, Samoylenko GE, Sinyachenko OV. Vliyanie gonartroza na techenie i effektivnost' lecheniya varikoznoy bolezn'i ven nizhnikh konech-nostey [Influence of gonarthrosis on the clinical course and treatment effi-ciency of varicose vein of lower limb]. *Travma*. 2017;18(1):63-7. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.18.2017.95591>
10. Sadriev ON, Kalmykov EL, Gaibov AD, Inoyatov MS. Retsidiv varikoznoy bolezn'i posle flebektomii [Recurrent varices after phlebectomy]. *Rossiiskiy mediko-bio-logicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2016;24(1):86-90.
11. Kotelnikov GP, Losev II, Sizonenko YaV, Katorkin SE. Osobennosti diagnostiki i taktiki lecheniya patsientov s sochetannym porazheniem oporno-dvigatel'noy i vеноznoy sistem nizhnikh konechnostey [Peculiarities of diagnostics and treat-ment tactics of patients with combined lesion of the musculoskeletal and ve-nous systems of the lower limbs]. *Novosti khirurgii*. 2013;21(3):42-53. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2013.3.42>
12. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statements. Ad Hoc Committee, American Venous Forum. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1997;38(5):437-41.
13. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
14. Potapnev MP, Krivenko SI, Bogdan VG, Kosmachyova SM, Shlyaga OL, Karpenko FN. Plazma krovi, obogashchyonnaya rastvorimymi faktorami trombositov: po-luchenie, standartizatsiya, meditsinskoe primeneniye [Platelet-rich derived plas-ma: Manufacture and medical application]. *Zdravookhraneniye*. 2018;10:38-44.

15. Roos EM, Klässbo M, Lohmander LS. WOMAC osteoarthritis index. Reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. Western Ontario and MacMaster Universities. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(4):210-5. <https://doi.org/10.1080/03009749950155562>
16. Султанов ДД, Калмыков ЕЛ, Гаилов АД, Солиев ОФ, Додхоев ДС, Нематозода О. Эпидемиология хронических заболеваний вен среди сельских жителей Таджикистана. *Флебология*. 2019;13(4):303-9. <https://doi.org/10.17116/flebo201913041303>
17. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-33. <https://doi.org/10.1002/art.41142>
18. Потапнев МП, Загородный ГМ, Кривенко СИ, Богдан ВГ, Свирицкий АО, Ясюкевич АС, и др. Современные аспекты применения плазмы, обогащённой растворимыми факторами тромбоцитов, в лечении травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2019;9(4):33-45. <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.4.33>
19. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(2):184-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>
15. Roos EM, Klässbo M, Lohmander LS. WOMAC osteoarthritis index. Reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. Western Ontario and MacMaster Universities. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(4):210-5. <https://doi.org/10.1080/03009749950155562>
16. Sultanov DD, Kalmykov EL, Gaibov AD, Soliev OF, Dodkhoev DS, Nematzoda O. Epidemiologiya khronicheskikh zabolevaniy ven sredi sel'skikh zhiteley Tadjikistana [Epidemiology of chronic venous diseases among rural residents of Tajikistan]. *Flebologiya*. 2019;13(4):303-9. <https://doi.org/10.17116/flebo201913041303>
17. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-33. <https://doi.org/10.1002/art.41142>
18. Potapnev MP, Zagorodny GM, Krivenko SI, Bogdan VG, Svirskiy AO, Yasyukevich AS, i dr. Sovremennye aspekty primeneniya plazmy, obogashchyonnoy rastvorimymi faktorami trombotsitov, v lechenii travm i zabolevaniy oporno-dvigatel'nogo apparata [Modern aspects of the use of plasma enriched in soluble platelet factors in the treatment of injuries and diseases of the musculoskeletal system]. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika*. 2019;9(4):33-45. <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.4.33>
19. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(2):184-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нематозода Окилджон, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии

Researcher ID: F-8729-2018

Scopus ID: 56469644700

ORCID ID: 0000-0001-7602-7611

SPIN-код: 2408-9107

Author ID: 929575

E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

Курбанов Сайбилло Хушвахтович, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Researcher ID: ABE-2853-2020

ORCID ID: 0000-0002-2853-2020

Author ID: 584471

E-mail: 9282718@mail.ru

Юнусов Хусейн Абдулхакимович, младший научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии

ORCID ID: 0000-0001-8569-3384

SPIN-код: 1001-4435

Author ID: 1020861

E-mail: husein-yunusov89@mail.ru

Эхсонов Абдушохир Сафарматович, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Researcher ID: G-4743-2019

ORCID ID: 0000-0002-4592-2629

E-mail: ehsonov28@gmail.com

Али-Заде Сухроб Гаффарович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1 им. акад. К.М. Курбанова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-2456-7509

SPIN-код: 6854-5343

Author ID: 258253

E-mail: suhrob_a@mail.ru



AUTHORS' INFORMATION

Nematzoda Okildzhon, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Researcher ID: F-8729-2018

Scopus ID: 56469644700

ORCID ID: 0000-0001-7602-7611

SPIN: 2408-9107

Author ID: 929575

E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

Kurbanov Saybilol Khushvakhtovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Surgery, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: ABE-2853-2020

ORCID ID: 0000-0002-2853-2020

Author ID: 584471

E-mail: 9282718@mail.ru

Yunusov Khuseyn Abdulkhakovich, Junior Researcher of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

ORCID ID: 0000-0001-8569-3384

SPIN: 1001-4435

Author ID: 1020861

E-mail: husein-yunusov89@mail.ru

Ekhsenov Abdushokir Safarmatovich, Candidate of Medical Sciences, Applicant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Surgery, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: G-4743-2019

ORCID ID: 0000-0002-4592-2629

E-mail: ehsonov28@gmail.com

Ali-Zade Sukhrob Gaffarovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases № 1, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-2456-7509

SPIN: 6854-5343

Author ID: 258253

E-mail: suhrob_a@mail.ru

Тошпулолов Хуршед Абдумуталибович, соискатель кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-1735-795X
E-mail: rncssh@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Неъматзода Окилджон

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Санои, 33
Тел.: +992 (915) 250055
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

Toshpulotov Khurshed Abdumutalibovich, Applicant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Surgery, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-1735-795X
E-mail: rncssh@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Nematzoda Okildzhon

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sanoi str., 33
Tel.: +992 (915) 250055
E-mail: sadriev_o_n@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: НО, КСХ
Сбор материала: ЮХА, ЭАС, ТХА
Статистическая обработка данных: НО, АСГ
Анализ полученных данных: НО, АСГ, ЮХА
Подготовка текста: НО, ЭАС
Редактирование: КСХ
Общая ответственность: НО

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: NO, KSKh
Data collection: YuKhA, EAS, TKhA
Statistical analysis: NO, ASG
Analysis and interpretation: NO, ASG, YuKhA
Writing the article: NO, EAS
Critical revision of the article: KSKh
Overall responsibility: NO

Поступила 05.07.23
Принята в печать 23.11.23

Submitted 05.07.23
Accepted 23.11.23



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL RESEARCH

Патологическая физиология

Pathophysiology

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-499-508

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ С ВЫСОКОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

И.В. БИБИК¹, А.А. ПАНКОВ², К.А. ФРОЛОВ², В.В. ДОЦЕНКО^{3,4}, С.Г. КРИВОКОЛЫСКО^{1,2}, Е.Ю. БИБИК¹

¹ Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Российская Федерация

² Луганский государственный университет им. Владимира Даля, Луганск, Российская Федерация

³ Кубанский государственный университет, Краснодар, Российская Федерация

⁴ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация

На сегодняшний день боль является одной из самых актуальных проблем медицины. Согласно статистическим данным, более 70% заболеваний сопровождаются острым или хроническим болевым синдромом. Во Всемирной организации здравоохранения считают, что болевые синдромы являются одной из самых частых причин обращения к врачу и составляют до 40% всех зарегистрированных случаев. Ежегодно врачи назначают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) около 500 миллионов раз, но значительная часть пациентов, которые страдают от хронических болей, используют известные им препараты без рецепта. У назначаемых в реальной клинической практике НПВС в спектре неблагоприятных реакций нередко встречается гематотоксичность.

Цель исследования: оценка изменения показателей крови крыс после двухнедельного введения наиболее часто применяемых в клинике НПВС и новых производных ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидроникотинамида с наиболее выраженной анальгетической активностью.

Материал и методы: по результату скрининга было отобрано десять низкомолекулярных лигандов, потенциально способных взаимодействовать с рецепторами и ферментами, участвующими в функционировании антиноцицептивной системы, и содержащих фрагменты 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидроникотинамида – образцы с лабораторными шифрами AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ729, AZ383, AZ331, AZ420, AU04271, AU04288 и для эксперимента отобрали из них AZ383, AZ331, AZ023, AZ420. Эксперимент реализовывался на 36 белых крысах-самцах со средней массой тела 250–280 г. Забор крови производился из бедренной вены. Стандартными методиками определялись количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ.

Результаты: по итогу экспериментальных исследований исследуемые соединения не вызывают лейкопении, в отличие от препарата сравнения. Кроме того, у соединений AZ-023, AZ-331, AZ-383 с выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью удалось обнаружить лишь тенденцию к снижению числа тромбоцитов, что требует дополнительных исследований.

Заключение: проведенные исследования по безопасности применения производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов позволили определить перспективность их дальнейшей доклинической разработки с целью выявления в будущем новых высокоэффективных и безопасных средств для фармакокоррекции болевого и воспалительного синдромов различного генеза и интенсивности.

Ключевые слова: анализ крови, гематотоксичность, болевой синдром, анальгетическая активность, тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины.

Для цитирования: Бибики ИВ, Панков АА, Фролов КА, Доценко ВВ, Кривоколыско СГ, Бибики ЕЮ. Исследование гематотоксичности новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с высокой анальгетической активностью. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):499–508. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-499-508>

EVALUATION OF HEMATOTOXICITY OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-*b*]PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES WITH HIGH ANALGESIC ACTIVITY

I.V. BIBIK¹, A.A. PANKOV², K.A. FROLOV², V.V. DOTSENKO^{3,4}, S.G. KRIVOKOLYSKO^{1,2}, E.YU. BIBIK¹

¹ Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

² Lugansk State University named after Vladimir Dal, Lugansk, Russian Federation

³ Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

⁴ North Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

Pain is a significant problem in medicine today. More than 70% of diseases are accompanied by acute or chronic pain syndrome. According to the World Health Organization, pain syndromes are one of the most common reasons for seeking medical care, accounting for up to 40% of registered

cases. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are prescribed around 500 million times every year. However, many patients with chronic pain rely on over-the-counter medications. Among the NSAIDs prescribed in clinical practice, hematotoxicity is a common adverse reaction.

Objective: To assess changes in blood parameters in rats after a two-week administration of the most commonly used clinically NSAIDs and new derivatives of the 3-aminothieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydronicotinamide series with the most pronounced analgesic activity.

Methods: Ten low molecular weight ligands were chosen after screening various ligands. These ligands are capable of interacting with receptors and enzymes that are involved in the antinociceptive system. They contain fragments of 3-aminothieno[2,3-b]pyridine and 1,4-dihydronicotinamide. Samples with laboratory codes AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ729, AZ383, AZ331, AZ420, AU04271, AU04288 were selected for the experiment. Among them, AZ383, AZ331, AZ023, and AZ420 were chosen. The study involved 36 white male rats weighing between 250-280 g. Blood was collected via the femoral vein and analyzed using standard methods for erythrocyte, leukocyte, platelet, hemoglobin, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels.

Results: According to experimental studies, unlike the reference drug, the compounds studied do not cause leukopenia. In addition, only a tendency to decrease the number of platelets was detected for compounds AZ023, AZ331, and AZ383 with pronounced analgesic and anti-inflammatory activity, which requires additional research.

Conclusion: Studies conducted on the safety of using derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines have shown promising results for further preclinical development. These derivatives can become highly effective and safe agents for alleviating pain and inflammation of various origins and severity in the future.

Keywords: Blood test, hematotoxicity, pain syndrome, analgesic activity, thienopyridines, 1,4-dihydropyridines.

For citation: Bibik IV, Pankov AA, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG, Bibik EYu. Issledovanie gematotoksichnosti novykh proizvodnykh kondensirovannykh 3-aminotieno[2,3-b]piridinov i 1,4-digidropiridinov s vysokoy anal'geticheskoy aktivnost'yu [Evaluation of hematotoxicity of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines with high analgesic activity]. *Vestnik Avitsennyy [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):499-508. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-499-508>

ВВЕДЕНИЕ

Боль является одним из важнейших проблемных вопросов, с которыми сталкивается современная медицина. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) масштабы распространения болевых синдромов в развитых странах можно сравнить с пандемией [1].

Согласно приблизительным данным зарубежных учёных, около 70% известных человечеству заболеваний сопровождаются болью. Следовательно, от болевых ощущений страдает практически каждый пятый человек трудоспособного возраста [2]. Результаты эпидемиологических исследований, проведённых в России, Англии, Франции, США и ряде других стран, показали, что периодическая боль является проблемой для 7-64% населения, а хроническая боль – для 8-45% (в зависимости от места проведения опроса) [3].

ВОЗ считает, что болевые синдромы являются одной из самых частых причин обращения к врачу и составляют до 40% всех зарегистрированных случаев [1, 4]. Однако отечественные и зарубежные исследователи делают акцент на том, что около ¼ страдающих хроническими болями, не обращаются за помощью в медицинские учреждения [5], а применяют лекарственные средства из группы НПВС без консультации у специалиста.

В настоящее время лидерами по объёму потребления среди обезболивающих средств, по-прежнему, остаются НПВС. Согласно некоторым исследованиям, в мире приблизительно 300 миллионов человек принимают НПВС хотя бы кратковременно и 30 миллионов, вынужденных принимать их на постоянной основе [6]. У назначаемых в реальной клинической практике НПВС в спектре неблагоприятных действий нередко встречается гематотоксичность [7-9]. Это усугубляет и ограничивает их применение у пациентов гематологического и онкологического профиля. Кроме того, их угнетающее влияние на лейкоцитарное звено создаёт предпосылки к возникновению иммунодефицитных состояний.

В фокусе научных интересов современных исследователей, занимающихся поиском новых лекарственных средств с анальгетической активностью, находятся биологически активные сое-

INTRODUCTION

Pain is a major issue in modern medicine, posing significant challenges to healthcare professionals worldwide. The World Health Organization (WHO) has described pain syndromes as a pandemic in developed countries [1].

According to foreign researchers, approximately 70% of all known diseases are accompanied by pain, with almost every fifth person of working age suffering from it [2]. Epidemiological studies conducted in various countries, including Russia, the UK, France, and the USA, have revealed that 7-64% of the population experiences periodic pain, while 8-45% suffer from chronic pain (depending on the location of the survey) [3].

According to WHO, pain syndromes are a common reason for visiting a doctor, accounting for up to 40% of all registered cases [1, 4]. However, several researchers have emphasized that around 75% of those who suffer from chronic pain do not seek medical help [5] but instead self-medicate with drugs from the NSAID group without consulting a specialist.

NSAIDs are currently the most commonly consumed painkillers. Studies estimate that around 300 million people worldwide use NSAIDs for short-term periods, while 30 million people are required to take them continuously [6]. However, NSAIDs have been known to cause hematotoxicity [7-9], which limits their use in hematological and oncological patients. Moreover, their inhibitory impact on the leukocyte link creates conditions for immunodeficiency states.

Researchers are exploring biologically active compounds that can target specific receptors or combinations of receptors to develop effective analgesic drugs. One promising group of compounds is the cyanothioacetamide derivatives [10-14]. However, before these compounds can be used as drugs, extensive experiments on their acute and chronic toxicity must be conducted to ensure their safety.

To identify the most exciting samples of heterocyclic compounds that have the potential to bind to biotargets for treating inflammatory, pain, or fever syndromes, researchers conducted

динения, способные воздействовать на определённые мишени либо их сочетания, производные цианотиоацетамида [10-14]. И вопросы их безопасного применения как перспективных лекарственных средств по результатам опытов в контексте острой и хронической токсичности всегда правомочны.

На подготовительном этапе перед составлением дизайна эксперимента для определения образцов гетероциклических соединений, наиболее интересных в плане способности связываться с вероятными биомишенями с целью фармакологической коррекции воспалительного, болевого или лихорадочного синдромов, был проведён виртуальный биоскрининг 340 новых производных цианотиоацетамида, синтезированных нами в Научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля (зав. лабораторией – доктор химических наук, профессор С.Г. Кривоколыско). При этом использовались информационные ресурсы Online SMILES Translation Service and Structure File Generator от National Cancer Institute's CADD Chemoinformatics group of the National Institutes of Health (Frederick, MD, USA); Open Parser for Systematic IUPAC Nomenclature (OPSIN) от Centre for Molecular Informatics, Department of Chemistry at the University of Cambridge (Cambridge, UK), а также предикторный онлайн-ресурс admetSAR [15-17].

По результату скрининга было отобрано десять низкомолекулярных лигандов, потенциально тропных к рецепторам и ферментам, воздействие на которые способно влиять на течение воспалительного процесса и снижать болевые ощущения, и содержащих фрагменты 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидроникотинамида. Это соединения с лабораторными шифрами AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ729, AZ383, AZ331, AZ420, AU04271 и AU04288. На основе анализа данных, полученных в результате виртуального биоскрининга, было установлено, что биомишенями для этих образцов являются ферменты: арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, а также простагоидные, соматостатиновые, аденозиновые и каннабионидные рецепторы. Структура и химические формулы данных производных цианотиоацетамида представлены на рис.

В ходе экспериментов по исследованию антиноцицептивной и противовоспалительной активности вышеприведённых соединений в серии классических фармакологических тестов на белых лабораторных крысах выявлены молекулы-лидеры, у которых была обнаружена активность, значительно превышающая таковую для нимесулида, индометацина, метамизола натрия (МН), ацетилсалициловой кислоты [18]. Были выявлены четыре соединения: AZ023 (3-амино-4-(5-метил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагидротхиено[2,3-*b*]хинолин-2-ил)(фенил) метанон); AZ331 (5-циано-4-(2-фурил)-N-(2-метоксифенил)-6-([2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]тио)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид); AZ420 (5-циано-4-(2-фурил)-N-(2-метоксифенил)-6-([2-(3-метоксифенил)амино]-2-оксоэтил]тио)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид) и AZ383 (3-амино-4-(5-метил-2-фурил)-5,6,7,8-тетрагидротхиено[2,3-*b*]хинолин-2-ил)(фенил)метанон), которые превосходят активность препаратов сравнения в 3-10 раз по различным тестам.

Для оценки их возможного гематотоксического действия изначально актуальным с нашей точки зрения представляется изучение в сравнительном аспекте влияния часто применяемых в клинической практике НПВС и синтезированных новых гетероциклических соединений с анальгетической активностью на основные показатели клинического анализа крови в хроническом эксперименте.

a virtual screening of 340 newly synthesized cyanothioacetamide derivatives. This was performed at the ChemEx Lab in Lugansk State University named after Vladimir Dal under Dr. S.G. Krivokolysko, a Professor with a PhD in Chemical Sciences. Before experimenting, we carried out a thorough screening process using various resources. These included the Online SMILES Translation Service and Structure File Generator, based at the National Cancer Institute's CADD Chemoinformatics group of the National Institutes of Health in Frederick, MD, USA. We also used the Open Parser for Systematic IUPAC Nomenclature (OPSIN), powered by the Centre for Molecular Informatics, Department of Chemistry at the University of Cambridge, UK, and the admetSAR web service [15-17].

Ten low molecular weight ligands were selected based on the screening results. These ligands are potentially tropic to receptors and enzymes and can influence the course of the inflammatory process, reduce pain, and contain fragments of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydronicotinamide. The laboratory codes for these compounds are AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ729, AZ383, AZ331, AZ420, AU04271, and AU04288. The analysis of data obtained through virtual screening revealed that the biotargets for these samples are the following enzymes: arachidonate-5-lipoxygenase, cyclooxygenase-2, phospholipase A2, phosphodiesterase, and several receptors including prostanoïd, somatostatin, adenosine, and cannabinoid receptors. The structure and chemical formulas of these cyanothioacetamide derivatives can be found in Fig.

During experiments, a set of leader molecules was identified to study certain compounds' antinociceptive and anti-inflammatory properties. These leader molecules exhibited significantly higher activity than used drugs such as nimesulide, indomethacin, metamizole sodium (MS), and acetylsalicylic acid [18]. Four compounds were found to be particularly noteworthy: AZ023 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl)(phenyl) methanone); AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-([2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide); AZ420 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-([2-(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl]thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) and AZ383 (3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl)(phenyl)methanone). These compounds exhibited 3-10 times higher activity in various tests than comparison drugs.

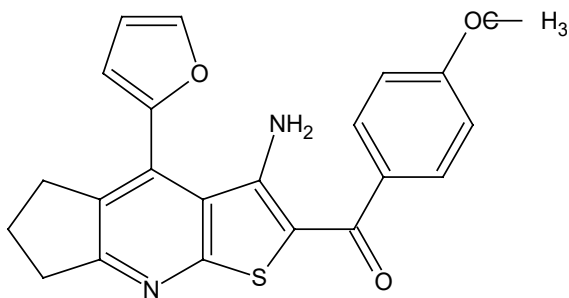
To determine their potential hematotoxicity effect, it is crucial to initially compare the influence of commonly used NSAIDs in clinical practice with newly synthesized heterocyclic compounds that have analgesic activity on the key indicators of a clinical blood test in a chronic experiment.

PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate changes in blood parameters after two weeks of administering commonly used NSAIDs and new derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydronicotinamide series with analgesic activity.

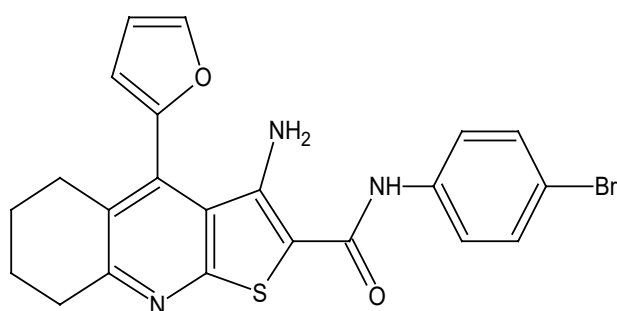
METHODS

The study involved 36 white male rats with an average weight of 250-280 g. The rats were divided into control, refer-



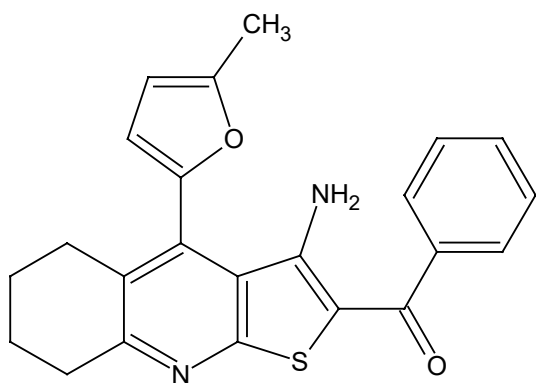
AU04288

[3-amino-4-(2-furyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thieno[3,2-e]pyridin-2-yl](4-methoxyphenyl)methanone



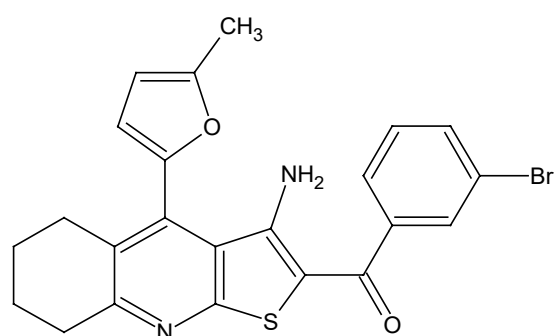
AU04271

3-amino-N-(4-bromophenyl)-4-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinoline-2-carboxamide



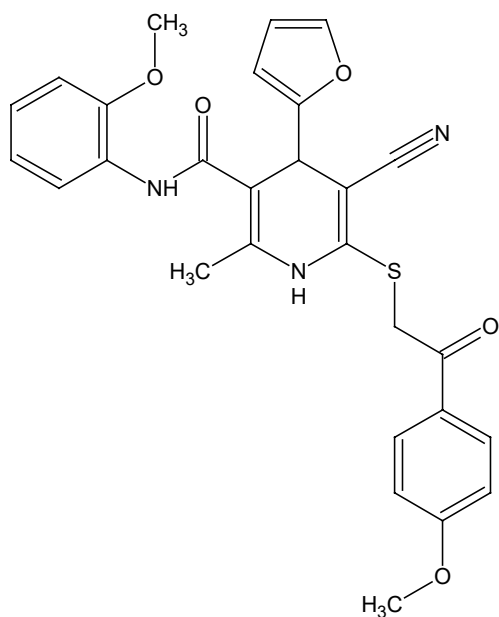
AZ023

[3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone



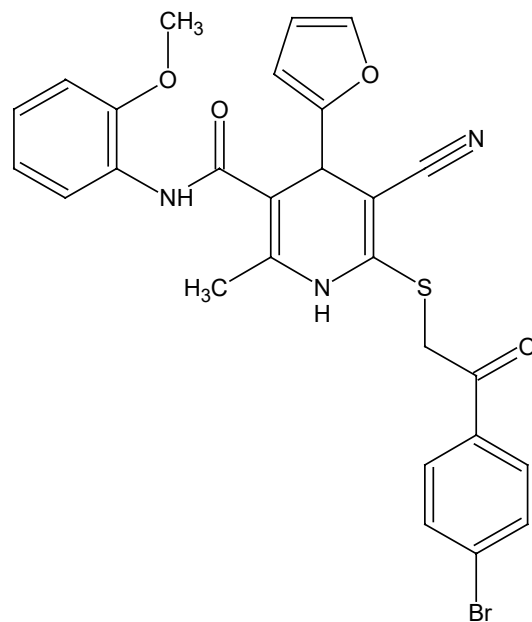
AZ729

[3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](3-bromophenyl)methanone



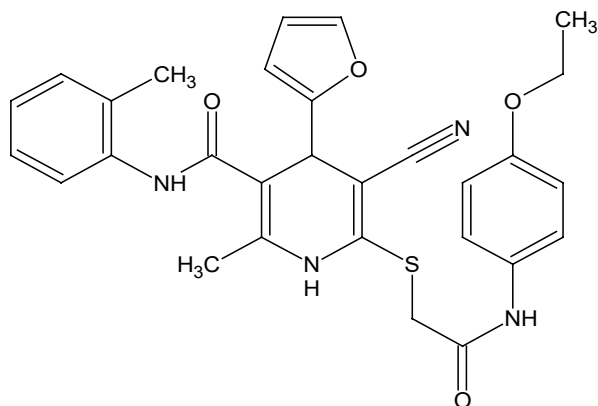
AZ331

5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



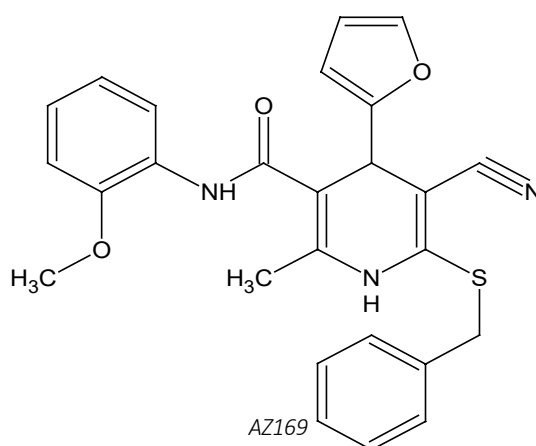
AZ257

6-[[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio]-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



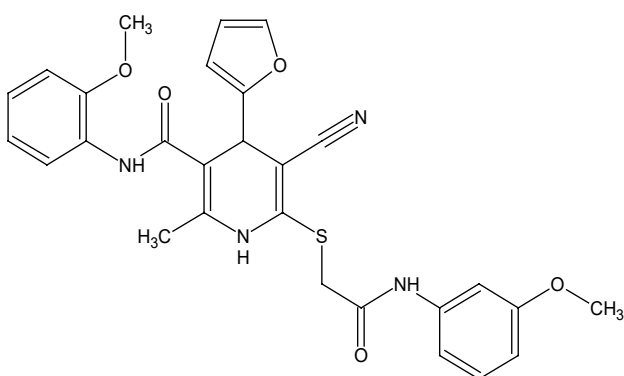
AZ383

5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



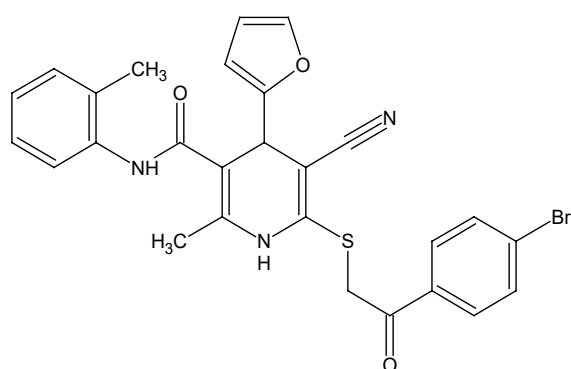
AZ169

6-(benzylthio)-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ420

5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-({2-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ213

6-([2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

Рис. Структурные формулы и названия по номенклатуре ИЮПАК для исследуемых 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

Fig. Structural formulas and IUPAC names for studied 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения показателей крови крыс после двухнедельного введения наиболее часто применяемых в клинике НПВС и новых производных ряда 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидроникотинамида с наиболее выраженной анальгетической активностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент реализован на 36 белых крысах-самцах со средней массой тела 250-280 г. Лабораторные животные были разделены на контрольную, референтную и четыре опытные группы. Животные референтной группы однократно в сутки на протяжении 14 дней получали МН (Анальгин «ОАО Фармстандарт») в дозе 7 мг/кг. Выбор препарата-референта обусловлен рекомендациями Миронова А.Н. и Хабриева Р.У., описанными в соответствующих главах руководств по проведению экспериментальных доклинических исследований лекарственных средств в разделах, касающихся НПВС. Перечень потенциальных биомаркеров по итогам предварительно осуществленных исследований *in silico* подтверждает этот выбор. Оставшиеся четыре группы включали

ence, and four experimental groups. The reference group was given MS medication (marketed under Analgin by OJSC Pharmstandard in Dolgoprudny, Moscow region, Russian Federation) once daily for 14 days at a 7 mg/kg dose. The reference drug is chosen based on the recommendations of A.N. Mironov. The guidelines for conducting experimental preclinical studies of drugs, specifically the sections regarding NSAIDs, were described by R.U. Khabriev. This choice is confirmed by the list of potential biotargets, which is based on the results of preliminary *in silico* studies. In the study, four groups of animals were given derivatives of 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridine and 1,4-dihydropyridine at a dose of 5 mg/kg (AZ383, AZ331, AZ023, AZ420) through a gastric tube in the form of an aqueous suspension. These groups had the most notable analgesic activity based on previous *in vivo* experiments. The animals were euthanized on the 15th day, and blood was collected via the femoral vein and analyzed using standard methods for erythrocyte, leukocyte, platelet, hemoglobin, and ESR levels.

During the experimental studies, all protocols were strictly followed as per Order No. 199n issued by the Russian Ministry of Health on April 1, 2016, which approved the Rules of Good Laboratory Practice. The laboratory animals were constantly monitored and provided free access to food and water throughout

животных, которым через желудочный зонд в виде водной взвеси в дозе 5 мг/кг вводили указанные выше производные 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина и 1,4-дигидропиридина (AZ383, AZ331, AZ023, AZ420) с наиболее выраженной анальгетической активностью по результатам проведённых ранее экспериментов *in vivo*. Забой животных осуществлялся на 15-й день. Забор крови производился из бедренной вены. Стандартными методиками определялись количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ

Экспериментальные исследования проводились в полном соответствии с приказом № 199н Минздрава России от 1 апреля 2016 года (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики). На всём протяжении периода исследований лабораторные животные были под наблюдением в условиях свободного доступа к пище и воде, в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утверждён приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст, от 20 ноября 2014 г.).

Исследование получило одобрение комиссией по биоэтике Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки, протокол № 6 от 01.11.2021 г.

Статистический анализ проводился методами непараметрической статистики, вследствие отсутствия нормальности распределения и малого количества наблюдений в каждой группе. Дескриптивный анализ проводился с выявлением медианы (Me) вариационных рядов. Дисперсионный анализ полученных данных проводился на ресурсе [Kruskal Wallis Test Calculator] (<https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>) по методу Крускала-Уоллиса с последующим *post-hoc* анализом по критерию Данна. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённых исследований и анализ полученного массива данных позволили выявить тот факт, что у животных референтной группы зафиксирована лейкопения (табл.). В клиническом анализе крови крыс, получавших МН на протяжении двух недель, установлено статистически значимое снижение количества лейкоцитов на 17% в сравнении с показателями в интактной группе.

Анализ крови животных всех опытных групп, получавших новые соединения, не обнаруживали уменьшения числа лейкоцитов по сравнению с интактной группой. Это существенный момент, поскольку не зафиксировано даже тенденции к угнетению лейкоцитарного роста (табл. 1). Однако при этом в референтной группе, получавшей МН, наблюдалось статистически значимое снижение уровня лейкоцитов по сравнению и с опытными группами.

Сопоставляя полученные результаты показателя количества эритроцитов в крови лабораторных животных опытных групп, получавших производные тиенопиридина и 1,4-дигидроникотинамида, и его значение у крыс интактной и референтной групп, можно заметить, что использование новых соединений не приводит к статистически значимому снижению количества указанных форменных элементов крови.

Уровень гемоглобина в крови крыс, получавших две недели образец AZ023, не обнаруживает статистически значимых различий с таковым, зарегистрированным нами у крыс интактной группы.

Тромбоцитарное звено крови крыс также не показало статистически значимых изменений. Можно указать лишь на наличие

the research period. The study adhered to the GOST 33044-2014 "Principles of Good Laboratory Practice" (as approved by the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology (Rosstandart), Order No. 1700-st dated November 20, 2014).

The bioethics commission of Lugansk State Medical University named after St. Luke approved the study, protocol No. 6 of 01.11.2021.

Nonparametric statistical methods were used for the analysis due to the small sample size and lack of normal distribution. Descriptive analysis was conducted to determine the median (Me) of the variation series. The Kruskal-Wallis method was applied to analyze the variance of the data obtained using the Kruskal-Wallis Test Calculator (<https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html>), followed by *post hoc* analysis using Dunn's criterion. The null hypothesis was rejected at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the studies and analysis of the resulting data array revealed that leukopenia was recorded in animals of the reference group (Table). A clinical analysis of the blood of rats treated with MS for two weeks revealed a statistically decrease in leukocytes by 17% compared to the indicators in the intact group.

Blood tests on the animals in all experimental groups that received new compounds did not reveal any decrease in leukocytes compared to the intact group. This is crucial because no tendency to suppress leukocyte growth was observed (as shown in Table). On the other hand, the reference group that received MS showed a statistically significant decrease in the level of leukocytes compared to the experimental groups.

After comparing the results of the number of erythrocytes in the blood of laboratory animals from the experimental groups that were administered thienopyridine and 1,4-dihydronicotinamide derivatives, with the values of the intact and reference groups of rats, it can be inferred that the usage of new compounds does not cause a statistically significant reduction in the number of erythrocytes in the blood.

The hemoglobin level in the blood of rats that received the AZ023 sample for two weeks did not show a statistically significant difference from that of rats in the intact group.

The study did not find any significant changes in the platelet levels of rat blood. However, there appears to be a tendency for platelets in rats treated with MS to decrease by 7.6%. This decrease is further pronounced in the 1,1,4-dihydropyridines AZ383 and AZ331 and the thienopyridine AZ023. These compounds appear to possess antiplatelet properties that can be further explored through an increase in the number of experimental animals. The analysis of biotargets based on virtual screening results suggests that the trends observed are likely associated with their spectrum of activity. Additionally, a two-week compound administration with laboratory code AZ420 did not affect platelet levels in rats, as the levels remained similar to those of the intact group.

Table 1 shows that the ESR indicator in the blood of both the reference and experimental groups of rats did not change after two weeks of intragastric administration of MS, as well as cyanothioacetamide derivatives with codes AZ383, AZ331, and AZ023, compared to the intact group. However, the indicator tended to increase only in the experimental group after the introduction of AZ420.

Таблица Показатели клинического анализа крови крыс после двухнедельного введения 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов с наиболее выраженной анальгетической активностью

Table Blood analysis of rats treated with 3-aminothieno[2,3-*b*]pyridines and 1,4-dihydropyridines for two weeks to assess analgesic efficacy

Параметры Variables (Me)	Группы животных, получивших: Administered compound:						p (H)
	МН/MS (n=6)	ИНТ/IA (n=6)	AZ383 (n=6)	AZ331 (n=6)	AZ023 (n=6)	AZ420 (n=6)	
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$) RBC ($\times 10^{12}/l$)	5.0	5.3	5.1	5.1	5.3	5.4	=0.602 H=3.64 df=5
Гемоглобин (г/л) Hemoglobin (g/l)	111.5	133.5	119.0	119.0	129.5	115.5	=0.223 H=6.97 df=5
Лейкоциты ($\times 10^9/л$) WBC ($\times 10^9/l$)	3.4	4.4 $p_1=0.010$	5.1 $p_1<0.001$ $p_2>0.05$	5.0 $p_1=0.006$ $p_2>0.05$ $p_3>0.05$	4.8 $p_1=0.005$ $p_2>0.05$ $p_3>0.05$ $p_4>0.05$	4.8 $p_1=0.030$ $p_2>0.05$ $p_3>0.05$ $p_4>0.05$ $p_5>0.05$	=0.008 H=15.7 df=5
Тромбоциты ($\times 10^9/л$) Platelets ($\times 10^9/l$)	222.0	236.0	214.0	208.0	212.0	211.0	=0.840 H=2.07 df=5
СОЭ (мм/ч) ESR (mm/h)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.5	=0.476 H=4.53 df=5

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей при множественном сравнении (по H-критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с животными, где использовался МН; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с интактными животными (ИНТ); p_3 – статистическая значимость различий показателей с животными, у которых применялся AZ383; p_4 – статистическая значимость различий показателей с животными, у которых применялся AZ331; p_5 – статистическая значимость различий показателей с животными, у которых применялся AZ023 (post-hoc – по критерию Данна)

Notes: p – the significance of differences for multiple comparisons was analyzed using the Kruskal-Wallis H test followed by Dunn's post-hoc test: p – statistical significance of differences in indicators; p_1 – statistical significance of differences in indicators compared to animals treated with MS; p_2 – statistical significance of differences in indicators compared to intact animals (IA); p_3 – statistical significance of differences in parameters with animals in which AZ383 was used; p_4 – statistical significance of differences in parameters with animals in which AZ331 was used; p_5 – statistical significance of differences in parameters with animals in which AZ023 was used

тенденции снижения количества тромбоцитов в крови крыс, получавших МН на 7,6%. В то же время, как видно из табл. 1, 1,4-дигидропиридины AZ383 и AZ331, а также тиенопиридин AZ023 обнаруживают тенденции к снижению числа тромбоцитов в ещё большей степени. Вероятно, статистически значимые изменения можно получить при увеличении количества экспериментальных животных. Выявленные тенденции, вероятно, связаны с наличием в спектре их активности антиагрегантных свойств, на что есть указания при анализе биомишеней по результатам виртуального биоскрининга. Двухнедельное введение соединения с лабораторным шифром AZ420 крысам соответствующей опытной группы также не отразилось на уровне тромбоцитов, поскольку он остался близким значениям у крыс интактной группы.

Исследуемый показатель СОЭ в крови крыс референтной и опытных групп, как видно из табл. 1, не претерпевает изменений через две недели после внутригастрального введения МН, а также производных цианотиоацетамида с шифрами AZ383, AZ331 и AZ023 в сравнении со значением у крыс интактной группы. Лишь в опытной группе после введения AZ420 он имел тенденцию к повышению.

К ограничениям проведённых исследований следует отнести отсутствие исследования показателей развёрнутой лейкоцитарной формулы, что не позволяет судить о наличии каких-либо отдельных изменений вследствие применения синтезированных веществ. Поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

It is important to note that the conducted studies had some limitations. The detailed leukocyte formula was not studied, which makes it difficult to determine any individual changes due to the use of synthesized substances. Therefore, further research is required to address this aspect.

CONCLUSION

Studies conducted on the hematotoxicity of the original thienopyridine and 1,4-dihydropyridine derivatives, such as AZ023, AZ331, AZ383, and AZ420, which possess notable analgesic and anti-inflammatory properties, have shown promise in their preclinical development. These compounds could potentially be used to develop new and highly effective agents for treating pain and inflammatory syndromes of varied origins and intensity. Unlike the reference drug, the test compounds do not cause leukopenia. However, derivatives of 1,4-dihydropyridine with codes AZ383 and AZ331 and thienopyridine AZ023 tend to reduce platelet counts, possibly due to their antiplatelet properties. Nevertheless, further research is necessary to confirm this ability with more experimental animals.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённые исследования гематотоксичности оригинальных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина AZ023, AZ331, AZ383 и AZ420 с выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью в хроническом эксперименте показали перспективность их дальнейшей доклинической разработки с целью выявления в будущем новых высокоэффективных и безопасных средств для фармакокоррекции болевого и воспалительного синдромов различного генеза и ин-

тенсивности. Исследуемые соединения не вызывают лейкопении, в отличие от препарата сравнения. Производные 1,4-дигидропиридина с шифрами AZ383 и AZ331, а также тиенопиридин AZ023 обнаруживают тенденцию к снижению числа тромбоцитов, что, предположительно, связано с антиагрегантными свойствами соединений. Но для доказательства данной способности необходимо продолжить исследования с большим количеством экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пахомова ИГ, Кучмин АН, Павлова ЕЮ. Нестероидные противовоспалительные препараты при острой боли: консенсус эффективности и безопасности. *Русский медицинский журнал*. 2017;21:1537-42.
2. Al B, Sunar MM, Zengin S, Sabak M, Bogan M, Can B, et al. Comparison of IV dexamethasone, tramadol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial. *American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(4):571-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.019>
3. Соснов АВ, Семченко ФМ, Власов МИ, Тохмахчи ВН, Соснова АА. Развитие комплексной фармакотерапии сильной и средней боли. Часть I. Мультиадресное комбинирование опиоидов и ненаркотических анальгетиков центрального действия. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;2:176-87.
4. Зотов ПБ. Системная фармакотерапия хронического болевого синдрома при распространенном раке у больных пожилого возраста. *Научный форум. Сибирь*. 2016;2(2):56-63.
5. Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Alegre Del Rey EJ, Matas Hoces A, González Vera MÁ, Bermúdez Tamayo C. Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews. *An Sist Sanit Navar*. 2020;44(2):261-73. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0965>
6. Мельник МГ. Выбор оптимального нестероидного противовоспалительного препарата с позиции кардиолога. *Медицинский алфавит*. 2020;36:55-60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-36-55-60>
7. Сарманаева РР, Абузарова ГР, Бычкова НВ, Алексеева ГС. Лечение вариабельного болевого синдрома при лучевой терапии костных метастазов рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019;19:165-8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-165-168>
8. Чичасова НВ. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*. 2016;2:83-6. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-83-88>
9. Жолобова ЕС, Конопелько ОЮ, Гешева ЗВ. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2009;5:154-9.
10. Ravikumar B, Aittokallio T. Improving the efficacy-safety balance of polypharmacology in multi-target drug discovery. *Exp Opin Drug Discov*. 2018;13(2):179. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1413089>
11. Yet L. *Privileged structures in drug discovery: Medicinal chemistry and synthesis*. Hoboken, NJ: Wiley; 2018. 560 p.
12. Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydronicotinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(9):1646-60. <https://doi.org/10.1134/S1070363221090073>
13. Dotsenko VV, Buryi DS, Lukina DYU, Krivokolysko SG. Recent advances in the chemistry of thieno[2,3-b]pyridines 1. Methods of synthesis of thieno[2,3-b]pyridines. *Russian Chemical Bulletin*. 2020;69(10):1829-58. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2969-2>

REFERENCES

1. Pakhomova IG, Kuchmin AN, Pavlova EYu. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty pri ostroy boli: konsensus effektivnosti i bezopasnosti [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute pain: Consensus of efficacy and safety]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;21:1537-42.
2. Al B, Sunar MM, Zengin S, Sabak M, Bogan M, Can B, et al. Comparison of IV dexamethasone, tramadol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial. *American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(4):571-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.09.019>
3. Sosnov AV, Semchenko FM, Vlasov MI, Tokhmakhchi VN, Sosnova AA. Razvitiye kompleksnoy farmakoterapii sil'noy i sredney boli. Chast' 1. Mul'titargetnoe kombinirovaniye opioidov i nenarkoticheskikh anal'getikov tsentral'nogo deystviya [Development of complex pharmacotherapy of severe and moderate pain. Part 1. Multi-target combination of opioids and non-narcotic analgesics of central action]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2017;2:176-87.
4. Zotov PB. Sistemnaya farmakoterapiya khronicheskogo bolevoogo sindroma pri rasprostranennom rake u bol'nykh pozhilogo vozrasta [Systemic pharmacotherapy of chronic pain syndrome in advanced cancer in elderly patients]. *Nauchnyy forum. Sibir'*. 2016;2(2):56-63.
5. Olry de Labry Lima A, Salamanca-Fernández E, Alegre Del Rey EJ, Matas Hoces A, González Vera MÁ, Bermúdez Tamayo C. Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews. *An Sist Sanit Navar*. 2020;44(2):261-73. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0965>
6. Melnik MG. Vybora optimal'nogo nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata s pozitsii kardiologa [Choosing the optimal nonsteroidal anti-inflammatory drug from the perspective of a cardiologist]. *Meditsinskiy alfavit*. 2020;36:55-60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-36-55-60>
7. Sarmanaeva RR, Abuzarova GR, Bychkova NV, Alekseeva GS. Lechenie variativnogo bolevoogo sindroma pri luchevooy terapii kostnykh metastazov raka molochnoy zhelezy [Treatment of variable pain syndrome during radiation therapy of bone metastases of breast cancer]. *Meditsinskiy sovet*. 2019;19:165-8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-165-168>
8. Chichasova NV. Problema otsenki effektivnosti i bezopasnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [The problem of evaluating the effectiveness and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016;2:83-6. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-83-88>
9. Zholobova ES, Konopelko OYu, Gesheva ZV. Gepatotoksichnost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, primenyaemykh v detskooy revmatologii [Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in pediatric rheumatology]. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2009;5:154-9.
10. Ravikumar B, Aittokallio T. Improving the efficacy-safety balance of polypharmacology in multi-target drug discovery. *Exp Opin Drug Discov*. 2018;13(2):179. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1413089>
11. Yet L. *Privileged structures in drug discovery: Medicinal chemistry and synthesis*. Hoboken, NJ: Wiley; 2018. 560 p.
12. Krivokolysko DS, Dotsenko VV, Bibik EYu. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-tetrahydronicotinonitriles: Synthesis, structure, and analgesic activity. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(9):1646-60. <https://doi.org/10.1134/S1070363221090073>
13. Dotsenko VV, Buryi DS, Lukina DYU, Krivokolysko SG. Recent advances in the chemistry of thieno[2,3-b]pyridines 1. Methods of synthesis of thieno[2,3-b]pyridines. *Russian Chemical Bulletin*. 2020;69(10):1829-58. <https://doi.org/10.1007/s11172-020-2969-2>

14. Bibik IV, Bibik EY, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(2):154-66. <https://doi.org/10.1134/S107036322102002X>
15. Khan MM, Khan S, Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Adv*. 2016;6(48):42045-61. <https://doi.org/10.1039/c6ra06767k>
16. Gfeller D, Michielin O, Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt540>
17. Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, et al. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model*. 2012;52(11):3099-105. <https://doi.org/10.1021/ci300367a>
18. Библик ИВ, Библик ЕЮ, Панков АА, Фролов КА, Доценко ВВ, Кривоколыско СГ. Исследование противовоспалительных и антиноцицептивных свойств новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(4):220-34. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.24>
14. Bibik IV, Bibik EY, Dotsenko VV, Frolov KA, Krivokolysko SG. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(2):154-66. <https://doi.org/10.1134/S107036322102002X>
15. Khan MM, Khan S, Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Adv*. 2016;6(48):42045-61. <https://doi.org/10.1039/c6ra06767k>
16. Gfeller D, Michielin O, Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013;29(23):3073-9. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt540>
17. Cheng F, Li W, Zhou Y, Shen J, Wu Z, Liu G, et al. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model*. 2012;52(11):3099-105. <https://doi.org/10.1021/ci300367a>
18. Bibik IV, Bibik EYu, Pankov AA, Frolov KA, Dotsenko VV, Krivokolysko SG. Issledovanie protivovospalitel'nykh i antinotsitseptivnykh svoystv novykh proizvodnykh kondensirovannykh 3-aminotieno[2,3-b]pirdinov i 1,4-digidropiridinov [Study of anti-inflammatory and antinociceptive properties of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-b]pyridines and 1,4-dihydropyridines]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(4):220-34. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.24>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Библик Игорь Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки
ORCID ID: 0000-0003-4053-1431
E-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru

Панков Андрей Александрович, доктор технических наук, профессор кафедры «Транспортные технологии», Луганский государственный университет им. Владимира Даля
ORCID ID: 0000-0003-2813-8231
E-mail: app.post@rambler.ru

Фролов Константин Александрович, кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; доцент кафедры химии и инновационных химических технологий, Луганский государственный университет им. Владимира Даля
ORCID ID: 0000-0002-8045-7582
E-mail: ka.frolov@inbox.ru

Доценко Виктор Викторович, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической химии и технологий, Кубанский государственный университет; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля; ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Северо-Кавказского федерального университета
ORCID ID: 0000-0001-7163-0497
E-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки; заведующий научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс», заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий Луганского государственного университета им. Владимира Даля
ORCID ID: 0000-0001-9879-9217
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Библик Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки
ORCID ID: 0000-0002-2622-186X
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

И AUTHORS' INFORMATION

Bibik Igor Valerievich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry, Lugansk State Medical University named after St. Luke
ORCID ID: 0000-0003-4053-1431
E-mail: dr.bibik.i.v@yandex.ru

Pankov Andrey Aleksandrovich, Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Transport Technologies, Lugansk State University named after Vladimir Dal
ORCID ID: 0000-0003-2813-8231
E-mail: app.post@rambler.ru

Frolov Konstantin Aleksandrovich, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after St. Luke; Chief Engineer of the Research Laboratory "ChemEx", Lugansk State University named after Vladimir Dal
ORCID ID: 0000-0002-8045-7582
E-mail: ka.frolov@inbox.ru

Dotsenko Viktor Viktorovich, Doctor of Chemical Sciences, Head of Department of Organic Chemistry and Technologies, Kuban State University; Senior Researcher of the Research Laboratory "ChemEx", Lugansk State University named after Vladimir Dal; Senior Researcher of the Department of Organic Chemistry, North Caucasus Federal University

ORCID ID: 0000-0001-7163-0497
E-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Krivokolysko Sergey Gennadievich, Doctor of Chemical Sciences, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after St. Luke; Head of the Research Laboratory "ChemEx", Lugansk State University named after Vladimir Dal

ORCID ID: 0000-0001-9879-9217
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Bibik Elena Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after St. Luke
ORCID ID: 0000-0002-2622-186X
E-mail: helen_bibik@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Конфликт интересов: отсутствует

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бибик Елена Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки

291045, Российская Федерация, г. Луганск, кв. 50-летия обороны Луганска 1г

Тел.: +7 (8572) 022347113

E-mail: helen_bibik@mail.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Bibik Elena Yurievna

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after St. Luke

291045, Russian Federation, Lugansk, sq. 50th Anniversary of the Defense of Lugansk, 1g

Tel.: +7 (8572) 022347113

E-mail: helen_bibik@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БЕЮ

Сбор материала: БИВ

Статистическая обработка данных: ПАА

Анализ полученных данных: КСГ

Подготовка текста: БИВ

Редактирование: ФКА

Общая ответственность: ДВВ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BEYu

Data collection: BIV

Statistical analysis: PAA

Analysis and interpretation: KSG

Writing the article: BIV

Critical revision of the article: FKA

Overall responsibility: DVV

Поступила

09.08.23

Принята в печать

23.11.23

Submitted

09.08.23

Accepted

23.11.23

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-509-519

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЛИОБЛАСТОМЫ К АДОПТИВНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЕ: PD-1 И PD-L1

В.С. КУШНИРОВА¹, С.С. СКЛЯР^{2,3}, К.А. САМОЧЕРНЫХ², А.П. ТРАШКОВ³, Б.И. САФАРОВ²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.А. Поленова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Российская Федерация

Иммунотерапия становится всё более распространённым методом лечения для борьбы с различными видами рака, в основе которого лежит идея модулирования иммунной системы пациента. Блокировка связывания между PD-1 и PD-L1, одного из видов данной терапии, позволяет усилить противоопухолевую иммунную активность. Применение ингибиторов иммунных контрольных точек продемонстрировало значительную эффективность с высокой частотой ответа и длительной ремиссией при некоторых видах злокачественных новообразований.

Несмотря на проводимое лечение, глиобластома (ГБ) является неизбежно рецидивирующей опухолью, для которой характерна активация различных механизмов ускользания от иммунного ответа, препятствующих применению современных иммунотерапевтических средств. В обзоре литературы проведён анализ и рассмотрен наиболее изученный на сегодняшний день механизм резистентности опухолей к иммунному ответу – экспрессия PD-1 и PD-L1 при ГБ. Представлен ряд клинических исследований с результатами применения ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с ГБ, а также дано описание других механизмов резистентности опухоли к активированной иммунной системе. Все перечисленные в содержании источники были подобраны с помощью специализированных научных информационно-поисковых систем, электронных библиотек и полнотекстовых баз данных зарубежных научных периодических изданий: Google Scholar, eLIBRARY, PubMed, Elsevier.

Ключевые слова: глиобластома, иммунотерапия, иммунномодуляция, ингибиторы иммунных контрольных точек, PD-1, PD-L1.

Для цитирования: Кушнирова ВС, Скляр СС, Самочерных КА, Трашков АП, Сафаров БИ. Механизмы резистентности глиобластомы к адаптивной иммунной системе: PD-1 и PD-L1. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):509-19. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-509-519>

IMMUNE RESISTANCE VIA A PD-1/PD-L1 MECHANISM IN GLIOBLASTOMA

V.S. KUSHNIROVA¹, S.S. SKLYAR^{2,3}, K.A. SAMOCHERNYKH², A.P. TRASHKOV³, B.I. SAFAROV²

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

² Polenov Russian Neurosurgical Institute, St. Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg Institute of Nuclear Physics named after B.P. Konstantinov, National Research Center «Kurchatov Institute», St. Petersburg, Russian Federation

Immunotherapy is a treatment option that is becoming more common for different types of cancer. The idea behind this therapy is to modify the patient's immune system. One type of this therapy involves blocking the binding between PD-1 and PD-L1. By doing so, it enables increased antitumor immune activity. Immune checkpoint inhibitors have shown significant efficacy with high response rates and long-term remission in various types of cancer. Glioblastoma (GBM) is a recurrent tumor characterized by immune evasion mechanisms that resist modern immunotherapy. The literature review analyzed the mechanism of tumor resistance to immune response, specifically PD-1 and PD-L1 expression in GBM. The review presented several clinical studies that showed the results of using immune checkpoint inhibitors in GBM patients. Additionally, the review described other mechanisms of tumor resistance to the activated immune system. All sources were selected using specialized scientific retrieval systems and full-text databases such as Google Scholar, eLIBRARY, PubMed, and Elsevier.

Keywords: Glioblastoma, immunotherapy, immune modulation, immune checkpoint inhibitors, PD-1, PD-L1.

For citation: Kushnirova VS, Sklyar SS, Samochernykh KA, Trashkov AP, Safarov BI. Mekhanizmy rezistentnosti glioblastomy k adoptivnoy immunoyn sisteme: PD-1 i PD-L1 [Immune resistance via a PD-1/PD-L1 mechanism in glioblastoma]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):509-19. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-509-519>

ГБ является наиболее распространённой и агрессивной злокачественной глиомой и характеризуется неконтролируемой клеточной пролиферацией, повышенным некрозом, инфильтративным ростом и высокой васкуляризацией [1]. Лечение ГБ оста-

GBM is an aggressive malignant glioma with uncontrolled cellular proliferation, necrosis, infiltrative growth, and high vascularity [1]. Treatment of GBM typically involves surgical resection of the tumor followed by radiation and chemotherapy, often with

валось относительно неизменным в течение многих лет и состоит из хирургической резекции опухоли с последующим облучением и назначением химиотерапии препаратом темозоломид. Чувствительность ГБ к лечению темозоломидом находится в зависимости от уровня активности О6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT). Практически во всех случаях опухоли неизбежно рецидивируют [2], а более высокие дозы химиопрепаратов не дают никакого клинического эффекта [3].

Иммунотерапия – направление в онкологии, в основе которого лежит идея модуляции механизмов иммунной системы пациента. Иммуномодуляция становится всё более популярным методом борьбы с различными видами рака [4]. К сожалению, до сих пор иммунотерапия продемонстрировала ограниченный успех при ГБ. Тем не менее, данный вид лечения показал некоторые первоначальные перспективы в качестве дополнительной терапии ГБ [5, 6].

ГБ изначально признана иммунологически холодной опухолью, характеризующейся активацией различных механизмов ускользания от иммунного ответа, включая инфильтрацию микросреды иммуносупрессивными клетками [7], активацию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), экспрессию индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и ингибиторов контрольных точек, в частности лиганда запрограммированной гибели клетки-1 (PD-L1) [8].

Было обнаружено, что PD-L1, чрезмерно экспрессируется клетками ГБ и ГБ-ассоциированными макрофагами [9]. Согласно данным проведённого исследования PD-L1 экспрессируется более, чем в 88% случаев ГБ [10]. PD-L1 является гликопротеином типа I, содержащим структурные домены IgV и IgC, гидрофобный трансмембранный домен и домен структуры цитоплазматического хвоста. Рецептором к лиганду PD-L1 служит PD-1, который в высокой степени экспрессируется активными Т-клетками. Мембранный белок запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин типа I с молекулярной массой 50-55 кДа, который содержит один внеклеточный домен IgV, гидрофобный трансмембранный домен и домен цитоплазматической хвостовой структуры. Домен IgV состоит из 20 аминокислот, отделённых от плазматической мембраны. Цитоплазматический хвост содержит два тирозиновых мотива: ингибирующий мотив на основе тирозина иммунного рецептора (ITIM) и мотив переключения на основе тирозина, ингибирующий иммунный рецептор (ITSM). Исследования показали, что ITSM необходим для оказания иммуносупрессивной функции PD-1 на активные Т-клетки [11].

Рис. Взаимодействия PD-1 и PD-L1 в микроокружении опухоли. **I.** В микроокружении опухоли PD-L1, который связывается с PD-1, аномально сильно экспрессируется на опухолевых клетках. Активация передачи сигналов PD-1/PD-L1 вызывает фосфорилирование остатков тирозина в доменах цитоплазматической структуры ITIM и ITSM PD-1. **II.** В итоге происходит подавление противоопухолевой активности TIL за счёт ингибирования продукции гранулярных ферментов и различных цитокинов и застой клеточного цикла с последующим апоптозом [12]. TME – микроокружение опухоли; Tumor cell – опухолевая клетка; TIL – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; TCR – Т-клеточный рецептор; MHC – главный комплекс гистосовместимости; ITIM – ингибиторный мотив иммунного рецептора на основе тирозина; ITSM – мотив переключения на основе тирозина иммунного рецептора; ATP – аденозинтрифосфат; ADP – аденозиндифосфат; P – остаток фосфорной кислоты; TL – апоптоз Т-лимфоцита

temozolomide. The effectiveness of temozolomide treatment for GBM depends on the activity level of O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT). In most cases, tumors inevitably recur [2], and higher doses of chemotherapy are ineffective [3].

Immunotherapy is a direction in oncology that is based on the idea of modulating the mechanisms of the patient's immune system. The use of immunomodulation to treat cancer is gaining popularity as an effective method [4]. Unfortunately, immunotherapy has shown limited success in treating GBM, although it has demonstrated some potential as an adjunctive therapy for GBM [5, 6].

GBM is an immune cold tumor with immune evasion mechanisms, including immunosuppressive cell infiltration in the microenvironment [7], activation of transforming growth factor- β (TGF- β), expression of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), and checkpoint inhibitors, in particular programmed cell death ligand-1 (PD-L1) [8].

PD-L1 was found to be overexpressed by GBM cells and GBM-associated macrophages [9]. According to a study, PD-L1 is expressed in more than 88% of GBM cases [10]. PD-L1 is a type I glycoprotein containing IgV and IgC structural domains, a hydrophobic transmembrane domain, and a cytoplasmic tail structure domain. The ligand PD-L1 receptor is PD-1, which is highly expressed by active T cells. Membrane protein programmed cell death-1 (PD-1) is a type I transmembrane glycoprotein with a molecular weight of 50-55 kDa that contains one extracellular IgV domain, a hydrophobic transmembrane domain, and a cytoplasmic tail domain. The IgV domain consists of 20 amino acids separated from the plasma membrane. The cytoplasmic tail contains two tyrosine motifs: the immune receptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM) and the immune receptor tyrosine-based switching motif (ITSM). Studies have shown that ITSM is required

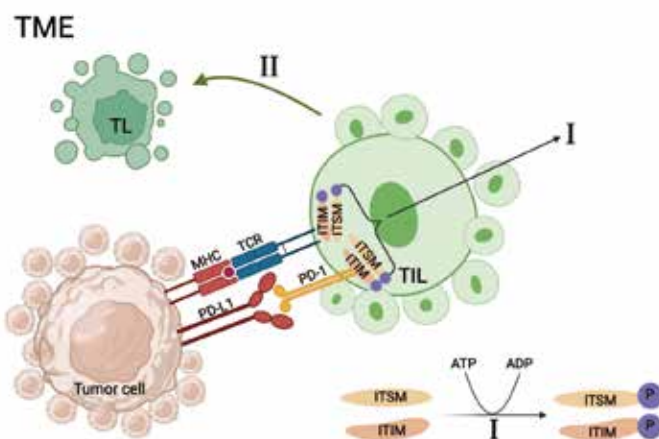


Fig. Interactions of PD-1 and PD-L1 in the tumor microenvironment. **I.** In the tumor microenvironment, PD-L1 binds to PD-1 and is abnormally highly expressed in tumor cells. Activation of PD-1/PD-L1 signaling causes phosphorylation of tyrosine residues in the cytoplasmic ITIM and ITSM domains of PD-1. **II.** As a result, the antitumor activity of TILs is suppressed due to inhibition of the production of granular enzymes and various cytokines and cell cycle stagnation followed by apoptosis [12]. TME – tumor microenvironment; TC – Tumor cell; TILs – tumor-infiltrating lymphocytes; TCR – T-cell receptor; MHC – major histocompatibility complex; ITIM – immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif; ITSM – immunoreceptor tyrosine-based switch motif; ATP – adenosine triphosphate; ADP – adenosine diphosphate; P – phosphoric acid residue; TL – T-lymphocyte apoptosis

Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 происходит в микроокружении опухоли (рис.) и приводит к ингибированию функции Т-клеток, включая подавление пролиферации лимфоцитов, секреции цитокинов и цитотоксической активности, что в итоге индуцирует истощение опухолеспецифических Т-клеток и апоптоз. Это и позволяет опухолевым клеткам уклоняться от надзора адаптивной иммунной системы [12].

Блокировка связывания PD-1 с PD-L1 может усиливать противоопухолевую иммунную активность [6]. Принимая во внимание тот факт, что, по данным научной литературы, 88% ГБ отличаются экспрессией PD-L1, объясним значительный интерес к использованию терапевтических средств для противодействия этому механизму ускользания от иммунного ответа [13].

Иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 пациентов с ГБ

Понимание роли PD-L1 и PD-1 в патогенезе злокачественных новообразований привело к появлению новых препаратов в терапии онкологических заболеваний [14]. Моноклональные антитела стали поворотным моментом в иммунотерапии рака. Этот новый класс иммуномодулирующих противоопухолевых агентов, так называемых ингибиторов иммунных контрольных точек, продемонстрировал впечатляющую эффективность с высокой частотой ответа и длительной ремиссией при некоторых типах рака, включая меланому, рак лёгких, почечно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак головы и рак шеи [15], но пока не для глиом.

Терапевтическая эффективность ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 и механизмы резистентности к данной терапии у пациентов с ГБ до конца остаются неизвестными. На данный момент проходит большое количество исследований по применению ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с ГБ, их промежуточные результаты представлены в табл.

Считается, что одним из объяснений низкой эффективности терапии ингибиторами контрольных точек является наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), поскольку соединения >400-600 Да не могут проникать через ГЭБ. Ниволумаб, моноклональное антитело к PD-1 имеет молекулярную массу 146 кДа [25]. Однако, во-первых, целостность ГЭБ нарушена в сосудистой сети опухоли [26], а во-вторых, есть доказательства того, что опосредованная антителами блокада оси PD-1/PD-L1 и последующая активация Т-клеток происходят вне центральной нервной системы [27]. Доклинические и ранние клинические испытания продемонстрировали, что опухолеспецифические эффекторные Т-клетки, связанные с ингибиторами иммунных контрольных точек, способны мигрировать через ГЭБ и вызывать иммунные ответы во внутрипаренхиматозном опухолевом микроокружении [8, 27].

Существуют расхождения в ответе на блокады контрольных точек PD-1/PD-L1 между различными геномными подтипами или молекулярными профилями. Анализ экспрессии PD-L1 в образцах ГБ показал, что мезенхимальный её подтип имеет более высокую экспрессию PD-L1, когда как пронеуральный подтип – низкую [10]. Таким образом, необходима более тщательная вычислительная характеристика способности каждого подтипа реагировать на блокады контрольных точек PD-1/PD-L1.

В ряде исследований указывалось на проблему выбора режимов лечения блокаторами контрольных точек PD-1/PD-L1 для первичной и рецидивирующей ГБ. Так, например, в клиниче-

to exert the immunosuppressive function of PD-1 on active T cells [11].

The interaction between PD-1 and PD-L1 occurs in the tumor microenvironment, as shown in the figure. This interaction leads to the inhibition of T-cell function. Specifically, it suppresses lymphocyte proliferation, cytokine secretion, and cytotoxic activity. Consequently, tumor-specific T-cell exhaustion and apoptosis are induced. As a result, tumor cells can evade detection by the adaptive immune system [12].

Blocking PD-1 binding to PD-L1 may enhance antitumor immune activity [6]. It is worth noting that the available literature suggests that 88% of GBM exhibit the expression of PD-L1. This fact explains the heightened interest in therapeutic agents that can counteract this mechanism of immune evasion [13].

Immunotherapy with PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with GBM

The emergence of new drugs in oncology resulted from an understanding of PD-L1 and PD-1's role in malignant neoplasm pathogenesis [14]. Monoclonal antibodies have revolutionized cancer immunotherapy. This new category of immunomodulatory anticancer drugs, known as immune checkpoint inhibitors, has shown remarkable effectiveness in treating several types of cancer with high response rates and can lead to long-lasting remission. These cancers include melanoma, lung cancer, renal cell carcinoma, bladder cancer, head and neck cancer [15], but not yet gliomas.

The effectiveness of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors as a therapeutic option and the reasons behind the resistance to this treatment in patients with GBM are still unknown. Currently, several studies are being conducted to evaluate the use of immune checkpoint inhibitors in GBM patients and their interim results are summarized in the table below.

One possible reason for checkpoint inhibitor therapy's low effectiveness is the blood-brain barrier (BBB), which prevents compounds larger than 400-600 Da from crossing it. Nivolumab is a type of monoclonal antibody that targets PD-1. It has a molecular weight of 146 kDa [25]. The integrity of the BBB is disrupted in tumor vasculature [26]. Additionally, there is evidence that T cell activation occurs outside the CNS following the antibody-mediated blockade of the PD-1/PD-L1 axis [27]. Preclinical and early clinical trials have shown that effector T cells specific to tumors associated with immune checkpoint inhibitors can cross the BBB and induce immune responses in the intraparenchymal tumor microenvironment [8, 27].

Discrepancies exist in response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockades between different genomic subtypes or molecular profiles. Analysis of PD-L1 expression in GB samples showed that its mesenchymal subtype has higher PD-L1 expression, while the proneural subtype has low expression [10]. Therefore, a more comprehensive computational assessment is necessary to determine each subtype's response to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors.

Several studies have highlighted the challenge of selecting treatment plans involving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors for primary and recurrent GBM. For instance, the phase III clinical trial CheckMate-143 revealed that using anti-PD-1 monoclonal antibodies (nivolumab) as a therapeutic monotherapy did not result in a higher overall survival rate compared to bevacizumab in patients with recurrent GBM who had previously undergone chemotherapy and radiation therapy [16]. A recent study found

Таблица Исследования ингибиторов иммунных контрольных точек при ГБ

Исследование	Вид ГБ	Кол-во	Средний возраст	Группы исследования	Результаты	Фаза исследования
NCT03367715	MGMT-не-метилованная ГБ	10	56	Ниволумаб + Ипилимумаб + лучевая терапия	МВ: 16.85 мес (46,49-32,89) МБВ: 5.92 мес (1,48-13,93)	II
NCT02017717 CheckMate 143 [16]	РГБ	529	56	группа N: Ниволумаб группа N + I: Ниволумаб + Ипилимумаб группа В: Бевацизумаб	отсутствие улучшения выживаемости при применении Ниволумаба (9,8 мес) по сравнению с Бевацезумабом (10 мес)	III
NCT02667587 CheckMate 548 [17]	ПГБ	716	58	I группа: Ниволумаб + Темозоломид + лучевая терапия II группа: Ниволумаб плацебо + Темозоломид + лучевая терапия	МВ I группа: 28,91 мес (24,38-31,57) II группа: 16,85 мес (4,49-32,89) МБВ I группа: 10,64 мес (8,90-11,79) II группа: 10,32 мес (9,69-12,45)	III
NCT02617589 CheckMate 498 [18]	ПГБ	560	58	I группа: Ниволумаб + лучевая терапия II группа: Темозоломид + лучевая терапия	МВ I группа: 13,40 мес (12,62-14,29) II группа: 14,88 мес (13,27-16,13) МБВ I группа: 6,01 мес (5,65-6,21) II группа: 6,21 мес (5,91-6,74)	III
NCT02794883	РГБ	36	-	I группа: Дурвалумаб II группа: Тремелиумаб + Дурвалумаб III группа: Тремелиумаб	МВ I группа: 7,246 мес (2,746-16,32) II группа: 11,71 мес (18,332-32,71) III группа: 7,703 мес (7,411-40,14) МБВ I группа: 2,746 мес (2,68-8,727) II группа: 4,356 мес (2,941-32,74) III группа: 4,913 мес (2,905-120,4)	II
NCT03684811 [19]	РГБ	32	43	когорта 1А: Олутазидениб когорта 1В: Олутазидениб + Азацитидин	МБВ когорта 1А 8,21 нед (7,14-37,50) когорта 1В: 8,29 нед (8,14-9,43)	Ib/II
NCT02337686 [20]	РГБ	18	-	Пембролизумаб + хирургическое лечение	МВ 20 мес (8,64-28,45)	II
NCT03047473 [21]	ПГБ	30	-	добавление Авелумаба к стандартному лечению	ответ на лечение 23,3% МВ 15,3 мес МБВ 9,7 мес	II
NCT02335918 [22]	РГБ	175	-	Варлилумаб + Ниволумаб	12-месячная выживаемость 40,9%	I/II
NCT02336165 [23]	ПГБ/РГБ	159	56	когорта А: первичная ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg + лучевая терапия когорта В: рецидив ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg когорта В2: рецидив ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg + Бевацизумаб 10 mg/kg когорта В3: рецидив ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg + Бевацизумаб 3 mg/kg когорта С: рецидив ГБ Дурвалумаб 10 mg/kg + Бевацизумаб 10 mg/kg	МВ когорта А: 64,8 нед (51,6-78,9) когорта В: 39,4 нед (23,7-64,3) когорта В2: 37,3 нед (24,4-43,4) когорта В3: 39,7 нед (26,9-47,4) когорта С: 19,3 нед (10,3-27,7) МБВ когорта А: 19,9 нед (16,0-32,3) когорта В: 13,0 нед (7,4-20,1) когорта В2: 16,0 нед (11,9-16,1) когорта В3: 15,7 нед (8,3-16,4) когорта С: 7,9 нед (5,3-8,6)	II

NCT02337491 [24]	РГБ	80	51	когорта А: Пембролизумаб + Бева- цизумаб когорта В: Пембролизумаб	МВ когорта А: 8,8 мес (7,7-14,2) когорта В: 10,3 мес (8,5-12,5) МБВ когорта А: 8,8 мес (7,7-14,2) когорта В: 1,4 мес (1,4-2,7)	II
---------------------	-----	----	----	---	---	----

Примечания: MGMT – Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, МВ – медиана выживаемости, МБВ – медиана безрецидивной выживаемости, РГБ – первичная глиобластома, РГБ – рецидивирующая глиобластома

Table Immune checkpoint inhibitor studies in GBM

Trial	GBM Type	Number of patients	Mean age	Treatment groups	Results	Clinical trial phase
NCT03367715	MGMT unmethylated GBM	10	56	Nivolumab + Ipilimumab + radiation therapy	MS: 16.85 months (4.49-32.89) mDFS: 5.92 months (1.48-13.93)	II
NCT02017717 CheckMate 143 [16]	rGBM	529	56	group N: Nivolumab group N + I: Nivolumab + Ipilimumab group B: Bevacizumab	no survival benefit with Nivolumab (9.8 months) compared with mDFS (10 months)	III
NCT02667587 CheckMate 548 [17]	pGBM	716	58	Group 1: Nivolumab + Temozolomide + radiation therapy Group 2: Nivolumab placebo + Temozolomide + radiation therapy	MS: G1: 28.91 months (24.38-31.57) G2: 16.85 months (4.49-32.89) mDFS: G1: 10.64 months (8.90-11.79) G2: 10.32 months (9.69-12.45)	III
NCT02617589 CheckMate 498 [18]	pGBM	560	58	Group 1: Nivolumab + radiation therapy Group 2: Temozolomide + radiation therapy	MS G1: 13.40 months (12.62-14.29) G2: 14.88 months (13.27-16.13) mDFS G1: 6.01 months (5.65-6.21) G2: 6.21 months (5.91-6.74)	III
NCT02794883	rGBM	36	-	Group 1: Durvalumab Group 2: Tremelimumab + Durvalumab Group 3: Tremelimumab	MS G1: 7.246 months (2.746-16.32) G2: 11.71 months (18.332-32.71) G3: 7.703 months (7.411-40.14) mDFS G1: 2.746 months (2.68-8.727) G2: 4.356 months (2.941-32.74) G3: 4.913 months (2.905-120.4)	II
NCT03684811 [19]	rGBM	32	43	Cohort 1A: Olutazidenib Cohort 1B: Olutazidenib + Azacitidine	mDFS Cohort 1A 8.21 weeks (7.14-37.50) Cohort 1B: 8.29 weeks (8.14-9.43)	Ib/II
NCT02337686 [20]	rGBM	18	-	Pembrolizumab + surgical treatment	MS 20 months (8.64-28.45)	II
NCT03047473 [21]	pGBM	30	-	adding Avelumab to standard treatment	response to treatment 23.3% MS: 15.3 months mDFS: 9.7 months	II
NCT02335918 [22]	rGBM	175	-	Varlilumab + Nivolumab	12-month survival rate 40.9 %	I/II

NCT02336165 [23]	pGBM/rGBM	159	56	Cohort A: pGBM Durvalumab 10 mg/kg + radiation therapy Cohort B: recurrent headache Durvalumab 10 mg/kg Cohort B2: recurrent headache Durvalumab 10 mg/kg + Bevacizumab 10 mg/kg Cohort B3: recurrent headache Durvalumab 10 mg/kg + Bevacizumab 3 mg/kg Cohort C: recurrent headache Durvalumab 10 mg/kg + Bevacizumab 10 mg/kg	MS Cohort A: 64.8 weeks (51.6-78.9) Cohort B: 39.4 weeks (23.7-64.3) Cohort B2: 37.3 weeks (24.4-43.4) Cohort B3: 39.7 weeks (26.9-47.4) Cohort C: 19.3 weeks (10.3-27.7) mDFS Cohort A: 19.9 weeks (16.0-32.3) Cohort B: 13.0 weeks (7.4-20.1) Cohort B2: 16.0 weeks (11.9-16.1) Cohort B3: 15.7 weeks (8.3-16.4) Cohort C: 7.9 weeks (5.3-8.6)	II
NCT02337491 [24]	rGBM	80	51	Cohort A: Pembrolizumab + Bevacizumab Cohort B: Pembrolizumab	MS Cohort A: 8.8 months (7.7-14.2) Cohort B: 10.3 months (8.5-12.5) mDFS Cohort A: 8.8 months (7.7-14.2) Cohort B: 1.4 months (1.4-2.7)	II

Notes: MGMT – O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MS – median survival, mDFS – median disease-free survival, pGBM – primary glioblastoma, rGBM – recurrent glioblastoma

ском исследовании III фазы CheckMate-143 сообщалось, что монотерапия в лечебном режиме моноклональными антителами к PD-1 (ниволумаб) не приводит к увеличению общей продолжительности жизни по сравнению с бевацизумабом у пациентов с рецидивирующей ГБ, ранее получавших химиотерапию и лучевую терапию [16]. В другом исследовании было продемонстрировано, что при ГБ (как первичной, так и рецидивирующей) одна неoadъювантная инъекция моноклональных антител к PD-1 с последующей хирургической резекцией опухоли и лечением блокаторами PD-1 в послеоперационном периоде приводила к значительному увеличению безрецидивного периода и общей выживаемости, по сравнению с применением только адъювантной терапии [28, 29]. К тем же выводам пришли две независимые исследовательские группы, которые использовали разные моноклональные антитела – пембролизумаб и ниволумаб. Объяснение данного феномена достаточно простое – даётся время на то, чтобы активированная иммунная система «успела познакомиться» с опухолью до её удаления с продукцией Т-клеток памяти. Тем не менее, необходимо провести крупномасштабные рандомизированные исследования, чтобы полностью доказать пользу неoadъювантного подхода [30].

Резистентность к иммунотерапии при ГБ

ГБ обладает многочисленными механизмами резистентности к эффекторной иммунной системе [31-34].

The Cancer Genome Atlas (Атлас генома рака) предложил четыре подтипа ГБ, опираясь на альтерации и особенности молекулярно-генетического статуса: proneurальный, нейтральный, классический и мезенхимальный. Хотя эта классификация представляет собой отправную точку, тем не менее она не учитывает внутриопухолевую гетерогенность ГБ. Так, было отчётливо продемонстрировано, что в одной и той же опухоли в разных зонах присутствуют разные молекулярные подтипы [31]. Более того, ГБ «эволюционирует», приобретая новые мутации, причём, в ряде случаев, не зависимо от внешних факторов, в том числе прово-

that administering a single neoadjuvant injection of anti-PD-1 monoclonal antibodies before surgical resection of the tumor helped increase the disease-free period and overall survival of patients with HD (both primary and recurrent). This therapy was found to be more effective than using adjuvant therapy alone [28, 29]. Two independent research teams have come to the same conclusion while using monoclonal antibodies – Pembrolizumab and Nivolumab. The reasoning behind their success is straightforward: giving the activated immune system ample time to recognize and learn about the tumor before eliminating it. This process results in the production of memory T cells. However, large-scale randomized trials are necessary to prove the neoadjuvant approach's benefits fully [30].

Resistance to immunotherapy in GBM

GBM has multiple mechanisms of resistance to the effector immune system [31-34].

The Cancer Genome Atlas (TCGA) has identified four subtypes of GBM based on genetic alterations and molecular genetic status: proneural, neural, classical, and mesenchymal. However, this classification only serves as an initial point and fails to consider the intratumoral heterogeneity of GBM. It has been demonstrated that different molecular subtypes coexist in distinct regions of the same tumor [31]. Moreover, GBM "evolves", acquiring new mutations, and, in some cases, regardless of external factors, including treatment [5]. In this case, the tumor lacks a universal antigen, making it difficult to develop stable adaptive immunity, leading to an internal mechanism of GBM resistance.

It's important to consider how tumors adapt to resist attacks from the immune system. These adaptive mechanisms allow tumors to counteract the immune system's efforts, which are normally in place to protect against autoimmunity. One of the ways tumors create an immunosuppressive environment is through the production of immunosuppressive factors such as tTGF- β , IL-10, IL-35, and PGE2. These factors are produced by GBM cells in the microenvironment to reduce the expression of MHC class II

димого лечения [5]. В связи с этим, в опухоли отсутствует универсальный антиген, на который может выработаться стойкий адаптивный иммунитет. Таким образом, обеспечивается внутренний механизм резистентности ГБ.

Стоит учитывать адаптивные механизмы резистентности, которые обуславливают способность опухоли противодействовать «атакам» иммунной системы, подчиняя механизмы, которые при отсутствии патологии защищают от аутоиммунитета. В первую очередь, ГБ создаёт иммуносупрессивную микросреду. Так, например, продуцируемые клетками ГБ в микроокружении иммуносупрессорные факторы, TGF- β , IL-10, IL-35 и PGE2 снижают экспрессию молекул МНС класса II и подавляют пролиферацию и активацию Т- и В-клеток [32, 33].

Стоит отметить, что большое количество популяций в микроокружении опухоли клеток-супрессоров, таких как регуляторные Т-клетки, которые продуцируют различные цитокины (TGF- β , IL-10, IL-35 и др.), ингибируют пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов. Ещё одной составляющей опухолевой среды являются макрофаги, которые под действием цитокинов приобретают супрессорный фенотип (M2) [33, 34].

По мере расширения показаний к применению ингибиторов контрольных точек и увеличения числа пациентов, получающих эти препараты, выделен механизм приобретённой резистентности, который включает генетические изменения, вызванные иммунологическим «давлением». Резистентность к блокаде PD-1 ГБ обеспечивает активацию альтернативных иммунных контрольных точек, таких как TIM-3 (белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина) [35].

Стоит учитывать используемые для борьбы с отёком головного мозга у пациентов с ГБ кортикостероиды, в том числе дексаметазон, который обладает иммуносупрессивным действием. Дексаметазон обуславливает подавление Т-клеток за счёт уменьшения пролиферации и дифференцировки нативных Т-клеток посредством костимулирующего пути CD28 [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГБ обладает высокой устойчивостью к стандартным методам лечения и, таким образом, представляет собой сложное заболевание. Ось иммунных контрольных точек PD-L1/PD-1 считается интересной мишенью для иммунотерапии. Блокада взаимодействия между PD-1 и PD-L1 может восстановить надлежащий иммунитет против ГБ. Недавние клинические исследования ингибиторов PD-L1/PD-1 продемонстрировали эффективные ответы. Хотя испытания не подтверждают критического увеличения общей выживаемости, возможно рассмотрение применения данных ингибиторов в сочетании со стандартной терапией и в комбинации с другими методами иммунотерапии. Определение оптимальной комбинации и последовательности комбинированной терапии, а также выделение пациентов, чувствительных к данному виду лечения, является сложной задачей. Необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования для создания лучших терапевтических протоколов.

molecules and suppress the proliferation and activation of T and B cells [32, 33].

It is important to note that many suppressor cells in the tumor microenvironment, such as regulatory T cells, produce various cytokines (TGF- β , IL-10, IL-35, etc.) that inhibit the proliferation and activation of T lymphocytes. Another component of the tumor environment is macrophages, which, under the influence of cytokines, acquire a suppressor phenotype (M2) [33, 34].

With the expanding indications for checkpoint inhibitors and the increasing number of patients receiving these drugs, a mechanism of acquired resistance has been identified. This mechanism involves genetic changes that occur due to immunological "pressure". When resistance to PD-1 HB blockade develops, it can activate alternative immune checkpoints such as TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin/mucin domain-containing protein-3) [35].

It is important to note that corticosteroids, such as dexamethasone, used to reduce brain swelling in patients with GBM, can potentially suppress the immune system. Dexamethasone specifically reduces the proliferation and differentiation of naïve T cells through the CD28 co-stimulatory pathway, which can lead to T cell suppression [36].

CONCLUSION

GBM is known to be one of the most intricate, fatal, and resistant-to-treatment forms of cancer. However, there is a promising target for immunotherapy – the PD-L1/PD-1 immune checkpoint axis. By blocking the interaction between PD-1 and PD-L1, proper immunity against GBM can be restored. Recent clinical studies on PD-L1/PD-1 inhibitors have shown promising results in treating GBM. Although these inhibitors have not significantly increased overall patient survival in clinical trials, they may be beneficial when combined with standard therapy or other immunotherapies. However, it is challenging to determine the optimal combination and sequence of combination therapy and identify patients sensitive to a given treatment. Therefore, further research in basic and clinical fields is crucial to develop improved therapeutic protocols.

ЛИТЕРАТУРА

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: A randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968>
- Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med.* 2014;65:185-202. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-092012-112807>
- Скляр СС, Трашков АП, Мацко МВ, Сафаров БИ, Васильев АГ. Иммунный ответ на первичную глиобластому. *Педиатр.* 2022;13(2):49-60. <https://doi.org/10.17816/PED13249-602022>
- Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevich J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):343-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.025>
- Heimberger AB, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, Yang DS, Sun W, Qiao W, et al. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5166-72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0320>
- Wainwright DA, Chang AL, Dey M, Balyasnikova IV, Kim CK, Tobias A, et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4 and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(20):5290-301. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0514>
- Bloch O, Crane CA, Kaur R, Safaee M, Rutkowski MJ, Parsa AT. Gliomas promote immunosuppression through induction of B7-H1 expression in tumor-associated macrophages. *Clin Cancer Res.* 2013;19(12):3165-75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3314>
- Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Rajky O, Ricken G, Wohrer A, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015;17(8):1064-75. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou307>
- Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol.* 2004;173:945-54. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>
- Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: Clinical implications and future considerations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2019;15:1111-22. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- Thomas AA, Ernstoff MS, Fadul CE. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Cancer J.* 2012;18(1):59-68. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3182431a73>
- Litak J, Mazurek M, Grochowski C, Kamieniak P, Rolinski J. PD-L1/PD-1 axis in glioblastoma multiforme. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(21):5347. <https://doi.org/10.3390/ijms20215347>
- Семиглазов ВФ, Целуйко АИ, Балдueva ИА, Нехаева ТЛ, Артемьева АС, Кудайбергеннова АГ, и др. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. *Медицинский совет.* 2021;4:248-57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. Recurrent glioma clinical trial, checkmate-143: The game is not over yet. *Oncotarget.* 2017;8(53):91779-94. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21586>
- Lim M, Weller M, Idbaih A, Steinbach J, Finocchiaro G, Ravel RR, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro Oncol.* 2022;24(11):1935-49. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>
- Woroniecka K, Fecci PE. Immuno-synergy? Neoantigen vaccines and checkpoint blockade in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1233-4. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa170>
- de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, van Tine BA, Levacic D, Walbert T, et al. A phase Ib/II study of olutasidenib in patients with relapsed/refractory IDH1mutant

REFERENCES

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: A randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968>
- Page DB, Postow MA, Callahan MK, Allison JP, Wolchok JD. Immune modulation in cancer with antibodies. *Annu Rev Med.* 2014;65:185-202. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-092012-112807>
- Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, Safarov BI, Vasiliev AG. Immunnyy otvet na pervichnyuyu glioblastomu [Immune response to primary glioblastoma]. *Pediatr.* 2022;13(2):49-60. <https://doi.org/10.17816/PED13249-602022>
- Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevich J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):343-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.025>
- Heimberger AB, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, Yang DS, Sun W, Qiao W, et al. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5166-72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0320>
- Wainwright DA, Chang AL, Dey M, Balyasnikova IV, Kim CK, Tobias A, et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4 and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(20):5290-301. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0514>
- Bloch O, Crane CA, Kaur R, Safaee M, Rutkowski MJ, Parsa AT. Gliomas promote immunosuppression through induction of B7-H1 expression in tumor-associated macrophages. *Clin Cancer Res.* 2013;19(12):3165-75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3314>
- Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Rajky O, Ricken G, Wohrer A, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015;17(8):1064-75. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou307>
- Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol.* 2004;173:945-54. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>
- Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: Clinical implications and future considerations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2019;15:1111-22. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892>
- Thomas AA, Ernstoff MS, Fadul CE. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Cancer J.* 2012;18(1):59-68. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3182431a73>
- Litak J, Mazurek M, Grochowski C, Kamieniak P, Rolinski J. PD-L1/PD-1 axis in glioblastoma multiforme. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(21):5347. <https://doi.org/10.3390/ijms20215347>
- Semiglavov VF, Tseluyko AI, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Artemieva AS, Kudaybergenova AG, i dr. Immunologiya i immunoterapiya v kompleksnom lechenii zlokachestvennykh opukholey [Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors]. *Meditsinskiy sovet.* 2021;4:248-57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. Recurrent glioma clinical trial, checkmate-143: The game is not over yet. *Oncotarget.* 2017;8(53):91779-94. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21586>
- Lim M, Weller M, Idbaih A, Steinbach J, Finocchiaro G, Ravel RR, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro Oncol.* 2022;24(11):1935-49. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>
- Woroniecka K, Fecci PE. Immuno-synergy? Neoantigen vaccines and checkpoint blockade in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1233-4. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa170>
- de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, van Tine BA, Levacic D, Walbert T, et al. A phase Ib/II study of olutasidenib in patients with relapsed/refractory

- gliomas: Safety and efficacy as single agent and in combination with azacitidine. *J Clin Oncol.* 2020;38:2505. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.2505
20. De Groot JF, Penas-Prado M, Mandel JJ, O'Brien BJ, Weathers SS, Zhou S, et al. Window-of-opportunity clinical trial of a PD-1 inhibitor in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:2008. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.2008
 21. Jacques FH, Nicholas G, Lorimer IAJ, Foko VS, Prevost J, Dumais N, et al. Avelumab in newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab118. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab118>
 22. Sanborn RE, Pishvaian MJ, Callahan MK, Weise A, Sikic BI, Rahma O, et al. Safety, tolerability and efficacy of agonist anti-CD27 antibody (varilumab) administered in combination with anti-PD-1 (nivolumab) in advanced solid tumors. *J Immunother Cancer.* 2022;10(8):e005147. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005147>
 23. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:79-88. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007>
 24. Reardon DA, De Groot J, Colman H, Jordan J, Daras M, Clarke JL, et al. Safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab in recurrent glioblastoma (rGBM). *J Clin Oncol.* 2016;34:2010. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.2010
 25. Nejo T, Mende A, Okada H. The current state of immunotherapy for primary and secondary brain tumors: Similarities and differences. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2020;50(11):1231-45. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa164>
 26. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain Tumors. *Cancer Cell.* 2017;31(3):326-41. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.009>
 27. Reardon DA, Gokhale PC, Klein SR, Ligon KL, Rodig SJ, Ramkissoon SH, et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an Orthotopic. *Immunocompetent Model Cancer Immunol Res.* 2016;4(2):124-35. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0151>
 28. Antunes ARP, Scheyltjens I, Duerinck J, Neyns B, Movahedi K, Ginderachter JAV. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies. *ELife.* 2020;9:e52176. <https://doi.org/10.7554/eLife.52176>
 29. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med.* 2019;25(3):477-86. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7>
 30. Yu MW, Quail DF. Immunotherapy for glioblastoma: Current progress and challenges. *Front Immunol.* 2021;12:676301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676301>
 31. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(10):4009-14. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219747110>
 32. Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(1):12-25. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0224-7>
 33. Bausart M, Preat V, Malfani A. Immunotherapy for glioblastoma: The promise of combination strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:35. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02251-2>
 34. Perng P, Lim M. Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: Parallels at non CNS sites. *Front Oncol.* 2015;5:153. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00153>
 35. Jackson CM, Choi J, Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance: Lessons from glioblastoma. *Nature Immunology.* 2019;20(9):1100-9. <https://doi.org/doi.org/10.1038/s41590-019-0433-y>
 36. Giles AJ, Hutchinson M-KND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratman NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: Mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):51. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0371-5>
 - ry IDH1mutant gliomas: Safety and efficacy as single agent and in combination with azacitidine. *J Clin Oncol.* 2020;38:2505. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.2505
 20. De Groot JF, Penas-Prado M, Mandel JJ, O'Brien BJ, Weathers SS, Zhou S, et al. Window-of-opportunity clinical trial of a PD-1 inhibitor in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:2008. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.2008
 21. Jacques FH, Nicholas G, Lorimer IAJ, Foko VS, Prevost J, Dumais N, et al. Avelumab in newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab118. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab118>
 22. Sanborn RE, Pishvaian MJ, Callahan MK, Weise A, Sikic BI, Rahma O, et al. Safety, tolerability and efficacy of agonist anti-CD27 antibody (varilumab) administered in combination with anti-PD-1 (nivolumab) in advanced solid tumors. *J Immunother Cancer.* 2022;10(8):e005147. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005147>
 23. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:79-88. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007>
 24. Reardon DA, De Groot J, Colman H, Jordan J, Daras M, Clarke JL, et al. Safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab in recurrent glioblastoma (rGBM). *J Clin Oncol.* 2016;34:2010. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.2010
 25. Nejo T, Mende A, Okada H. The current state of immunotherapy for primary and secondary brain tumors: Similarities and differences. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2020;50(11):1231-45. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa164>
 26. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain Tumors. *Cancer Cell.* 2017;31(3):326-41. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.009>
 27. Reardon DA, Gokhale PC, Klein SR, Ligon KL, Rodig SJ, Ramkissoon SH, et al. Glioblastoma eradication following immune checkpoint blockade in an Orthotopic. *Immunocompetent Model Cancer Immunol Res.* 2016;4(2):124-35. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0151>
 28. Antunes ARP, Scheyltjens I, Duerinck J, Neyns B, Movahedi K, Ginderachter JAV. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies. *ELife.* 2020;9:e52176. <https://doi.org/10.7554/eLife.52176>
 29. Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med.* 2019;25(3):477-86. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7>
 30. Yu MW, Quail DF. Immunotherapy for glioblastoma: Current progress and challenges. *Front Immunol.* 2021;12:676301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676301>
 31. Sottoriva A, Spiteri I, Piccirillo SG, Touloumis A, Collins VP, Marioni JC, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(10):4009-14. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219747110>
 32. Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(1):12-25. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0224-7>
 33. Bausart M, Preat V, Malfani A. Immunotherapy for glioblastoma: The promise of combination strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:35. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02251-2>
 34. Perng P, Lim M. Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: Parallels at non CNS sites. *Front Oncol.* 2015;5:153. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00153>
 35. Jackson CM, Choi J, Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance: Lessons from glioblastoma. *Nature Immunology.* 2019;20(9):1100-9. <https://doi.org/doi.org/10.1038/s41590-019-0433-y>
 36. Giles AJ, Hutchinson M-KND, Sonnemann HM, Jung J, Fecci PE, Ratman NM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression: Mechanisms and implications for immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):51. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0371-5>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кушнирова Виктория Сергеевна, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Researcher ID: IQU-6826-2023
ORCID ID: 0000-0003-0480-0884
SPIN-код: 9105-5852
E-mail: victoria.kushnitova@mail.ru

Скляр Софья Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение № 4, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова
Researcher ID: AIF-1772-2022
Scopus ID: 57203173677
ORCID ID: 0000-0002-3284-9688
SPIN-код: 4679-3548
Author ID: 1037224
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Самочерных Константин Александрович, доктор медицинских наук, профессор, директор Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова
Researcher ID: AAS-7689-2020
Scopus ID: 24280115200
ORCID ID: 0000-0003-0350-0249
SPIN-код: 4188-8657
Author ID: 552872
E-mail: samochernykh_ka@almazovcentre.ru

Трашков Александр Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий центром доклинических и клинических исследований, Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
Researcher ID: E-9576-2016
Scopus ID: 56146528000
ORCID ID: 0000-0002-3441-0388
SPIN-код: 4231-1258
Author ID: 546313
E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Сфаров Бобир Ибрагимович, кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением № 4, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова
Scopus ID: 16444663000
ORCID ID: 0000-0002-2369-7424
Author ID: 430361
E-mail: safarovbob@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов
Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Скляр Софья Сергеевна
кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение № 4, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова

191014, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Маяковского 12
Тел.: +7 (952) 2331862
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

 AUTHORS' INFORMATION

Kushnirova Viktoria Sergeevna, Resident, Almazov National Medical Research Centre
Researcher ID: IQU-6826-2023
ORCID ID: 0000-0003-0480-0884
SPIN: 9105-5852
E-mail: victoria.kushnitova@mail.ru

Sklyar Sofia Sergeevna, Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Neurosurgery Department № 4, Polenov Russian Neurosurgical Institute
Researcher ID: AIF-1772-2022
Scopus ID: 57203173677
ORCID ID: 0000-0002-3284-9688
SPIN: 4679-3548
Author ID: 1037224
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Samochernykh Konstantin Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of Polenov Russian Neurosurgical Institute
Researcher ID: AAS-7689-2020
Scopus ID: 24280115200
ORCID ID: 0000-0003-0350-0249
SPIN: 4188-8657
Author ID: 552872
E-mail: samochernykh_ka@almazovcentre.ru

Trashkov Aleksandr Petrovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Preclinical and Clinical Research, St. Petersburg Institute of Nuclear Physics named after B.P. Konstantinov, National Research Center «Kurchatov Institute»
Researcher ID: E-9576-2016
Scopus ID: 56146528000
ORCID ID: 0000-0002-3441-0388
SPIN: 4231-1258
Author ID: 546313
E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Safarov Bobir Ibragimovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Neurosurgery Department № 4, Polenov Russian Neurosurgical Institute
Scopus ID: 16444663000
ORCID ID: 0000-0002-2369-7424
Author ID: 430361
E-mail: safarovbob@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Sklyar Sofia Sergeevna
Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Neurosurgery Department № 4, Polenov Russian Neurosurgical Institute

191014, Russian Federation, St. Petersburg, Mayakovskogo str., 12
Tel.: +7 (952) 2331862
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: CCC, SKA, TAP, SBI
Сбор материала: KVS
Анализ полученных данных: KVS
Подготовка текста: KVS
Редактирование: CCC, SKA, TAP
Общая ответственность: KVS, CCC

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SSS, SKA, TAP, SBI
Data collection: KVS
Analysis and interpretation: KVS
Writing the article: KVS
Critical revision of the article: SSS, SKA, TAP
Overall responsibility: KVS, SSS

Поступила 15.05.23

Принята в печать 23.11.23

Submitted 15.05.23

Accepted 23.11.23

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-520-526

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПЕРИКАРДИТА

Е.А. ЛОЗОВСКАЯ, Н.Н. ДРЕМИНА, С.Б. НИКИФОРОВ, И.А. ШУРЫГИНА

Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

Статья посвящена актуальной проблеме развития рубцово-спаечного процесса при операциях на сердце с развитием осложнения в виде адгезивного перикардита с трансформацией в более сложную форму – констриктивный перикардит. Описаны сложности проведения повторных операций на сердце и факторы инициации спаечного процесса в перикарде, этиопатогенетические механизмы фиброгенеза с участием активных иммунных клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов. Проанализированы особенности развития констриктивного перикардита с частичной детализацией клеточных и молекулярных аспектов в процессе ремоделирования перикарда. Дана оценка применяемому сегодня комплексу хирургических и терапевтических мероприятий для профилактики осложнений после операций на сердце. Обосновано активное использование оригинальных биологических тест-систем в виде экспериментальных животных для понимания механизмов развития адгезивного перикардита после оперативного вмешательства на сердце с целью дальнейшей их профилактики. Представлено описание различных экспериментальных моделей спаечного процесса в форме перикардита при операциях на открытом сердце у мышей с введением бактериального агента; тальк-индуцированного перикардита у мышей, свиней, собак, кроликов, генерированного интраперикардиальной инъекцией Зимозана А, активатора нуклеотид-связывающего домена, механическими методами активации перикардита. Экспериментальные разработки в этой области позволят исследовать потенциал новых оригинальных противоспаечных лекарственных молекул с перспективой их использования в кардиохирургической практике.

Ключевые слова: операции на сердце, констриктивный перикардит, механизмы фиброгенеза, профилактика перикардита, экспериментальные модели перикардита.

Для цитирования: Лозовская ЕА, Дремина НН, Никифоров СБ, Шурыгина ИА. Экспериментальные модели перикардита. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):520-6. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-520-526>

EXPERIMENTAL PERICARDITIS

E.A. LOZOVSKAYA, N.N. DREMINA, S.B. NIKIFOROV, I.A. SHURYGINA

Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

The article discusses a pressing issue in cardiac surgery – the development of cicatricial adhesions and complications that arise from adhesive pericarditis, which can transform into a more severe condition known as constrictive pericarditis. The article also delves into the challenges of performing repeated cardiac surgery, the factors that trigger the adhesive process in the pericardium, and the etiopathogenetic mechanisms of fibrogenesis. These mechanisms involve the participation of active immune cells and the release of proinflammatory cytokines. Specifically, the article examines the features involved in the development of constrictive pericarditis, focusing on the cellular and molecular aspects of pericardial remodeling. It also evaluates the surgical and therapeutic measures currently used to prevent complications after cardiac surgery. Using original biological test systems involving experimental animals is advocated for a better understanding of the mechanisms underlying adhesive pericarditis after cardiac surgery and the development of effective prevention strategies. A range of experimental models of adhesions caused by pericarditis during open-heart surgery in mice is presented in this paper. The models include talc-induced pericarditis in mice, pigs, dogs, and rabbits, induced through the intrapericardial injection of Zymosan A, a known activator of the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome. Furthermore, the paper also covers mechanical methods of activation of pericarditis. These experimental models will help researchers explore the potential of new anti-adhesion drug molecules, which can be used in cardiac surgery.

Keywords: Cardiac surgery, constrictive pericarditis, mechanisms of fibrogenesis, prevention of pericarditis, experimental models of pericarditis.

For citation: Lozovskaya EA, Dremin NN, Nikiforov SB, Shurygina IA. Eksperimental'nye modeli perikardita [Experimental pericarditis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):520-6. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-520-526>

Послеоперационный спаечный процесс представляет одну из актуальных проблем хирургии. В кардиохирургии при операциях на открытом сердце, как реакция на оперативное вмешательство, возникает воспалительная реакция листков перикарда,

The postoperative adhesive process is a significant issue in surgery, particularly in cardiac surgery. During open-heart surgery, the pericardial layers undergo an inflammatory reaction as a response to the surgery. This reaction increases the risk of com-

увеличивая риск повторных операций и осложнений течения основного заболевания [1, 2]. При адекватной хирургической коррекции заболевания сердца в отдалённые послеоперационные сроки возможно развитие адгезивного перикардита и трансформация его в констриктивный перикардит с тяжёлым течением [3]. Сложности при повторных операциях на сердце связаны с нарушением визуализации органов средостения, изменением анатомических структур, риском травматизации во время кардиолиза [4].

Повреждение анатомических структур сердца хирургическим инструментом, физическое воздействие, шовный материал, инфекционный процесс, сгустки крови в околосердечной сумке представляют факторы риска развития спаечного процесса при операциях на сердце [5], как и использование в послеоперационном периоде антикоагулянтных средств [6]. Специфическим фактором в формировании внутривнутриперикардальных спаек при операциях на открытом сердце является использование искусственного кровообращения [7, 8].

Показано, что частота повторных операций в кардиохирургии определяется от 10 до 20% от общего количества оперативных вмешательств в год [9], летальность при этом составляет 9-15% [10].

В последние годы появилось достаточное число исследований, раскрывающих этиологические и патогенетические механизмы спаечного процесса в грудной полости [11]. Наряду с этим, активно разрабатываются и профилактические мероприятия, препятствующие этому осложнению при операциях на открытом сердце [12]. Данный обзор литературы имеет своей целью раскрыть имеющиеся экспериментальные исследования в области моделирования перикардита, с возможностью использования их для перспективных разработок лекарственных средств и мероприятий по профилактике этого осложнения.

Известно, что молекулярные патогенетические механизмы фиброгенеза являются общими для брюшины, плевры, перикарда, так как их серозная оболочка представлена мезотелиальным эпителием [13], и хирургическое вмешательство инициирует в них единый морфофункциональный процесс [14]. Повреждение эпителиальных или эндотелиальных клеток генерирует активацию воспалительной реакции с привлечением активных иммунных клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов (основным из них является фактор некроза опухоли $TNF-\alpha$ [15]. Интерлейкин-13 (IL-13) и фактор роста β (TGF- β), через Smad-зависимые и независимые сигнальные пути [16] активируют фиброгенез. В эксперименте установлено, что мезотелиальная регенерация начинается в течение 24 часов после травматизации с появления на раневой поверхности популяции «круглых» клеток, и этот процесс оканчивается организацией нарушенной поверхности раны мезотелиальными клетками в среднем на 7-10 сутки [17].

Констриктивный перикардит часто связан с нарушением архитектоники мезотелиальных клеток, фенотипическими изменениями и десквамацией мезотелия, трансформацией их от «плоской» к «кубовидной» форме, активацией хемокинов, молекул адгезии [18]. Непосредственно с процессом трансдифференцировки также взаимосвязан TGF- β и костный морфогенетический белок 2 (BMP-2). Показано, что TGF- β повышал экспрессию мРНК коллагенов I и III в перикардальных интерстициальных клетках, включённых в синтез экстрацеллюлярного матрикса и процесс кальцификации в перикарде, а также уменьшал концентрацию мРНК матриксной металлопротеазы-2 и -9, регулируя клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза через контроль экспрессии генов, ответственных за фиброз [19].

plications of the underlying disease and the need for repeated operations [1, 2]. Adhesive pericarditis can develop into constrictive pericarditis with a severe course if heart disease is not adequately corrected through surgery in the long-term postoperative period [3]. Difficulties in performing repeated cardiac surgery arise due to impaired visualization of mediastinal organs, changes in anatomical structures, and the risk of injury during cardiolysis [4].

During cardiac surgery, the anatomical structures of the heart can be damaged by surgical instrumentation, physical impact, suture material, infectious process, or blood clots in the pericardial sac. These are all risk factors that can lead to the development of adhesions. Additionally, using anticoagulants in the postoperative period can increase the risk of adhesion formation. Another specific factor that contributes to the formation of intrapericardial adhesions during open heart surgery is the use of cardiopulmonary bypass (CPB) [7, 8].

It has been reported that 10-20% of cardiac surgery patients require re-operations yearly [9], with a mortality rate of 9-15% [10].

Numerous recent studies have revealed the etiology and pathogenesis of chest cavity adhesions [11]. As a result, preventive measures are being developed to avoid complications during open heart surgery [12]. This literature review aims to identify experimental studies on pericarditis modeling to facilitate drug development and prevention measures. It is known that the pathogenetic mechanisms of fibrogenesis are common to the peritoneum, pleura, and pericardium since their serous membranes are made up of mesothelial epithelium [13], and surgical interventions trigger the same morphofunctional process [14]. Activation of the inflammatory response occurs when epithelial or endothelial cells are damaged, leading to the recruitment of active immune cells and the release of proinflammatory cytokines such as $TNF-\alpha$ [15]. Interleukin-13 (IL-13) and transforming growth factor β (TGF- β) activate fibrogenesis through SMAD-dependent and independent signaling pathways dependent and independent signaling pathways [16]. After a trauma, mesothelial regeneration starts within 24 hours, as evidenced by the appearance of a group of round-shaped cells on the wound surface. This process typically concludes within 7-10 days as damaged mesothelial cells become organized on the wound surface [17].

Constrictive pericarditis cell morphology. The changes include the disintegration and exfoliation of the mesothelial cells and their transformation from a flat to a cuboidal shape. It can also lead to the activation of chemokines and adhesion molecules [18]. TGF- β and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) are directly associated with transdifferentiation. Studies have shown that TGF- β increases the expression of collagen I and III mRNA, which is crucial for synthesizing the extracellular matrix and calcifying process in the pericardium. Additionally, TGF- β reduces the concentration of matrix metalloproteinase-2 and -9 mRNA, regulating the cellular and molecular mechanisms of fibrogenesis by controlling the expression of genes responsible for fibrosis [19].

It is widely accepted that TGF- β plays a significant role in developing pericardial fibrosis by regulating the expression of extracellular matrix components. The concentration of CTGF increases during pericardial remodeling [20] as it stimulates fibronectin, collagen type I, and PAI-1 in cardiac fibroblasts and myocytes [21]. At the same time, CTGF, in contact with vascular endothelial growth factor (VEGF), inhibits its angiogenic functions, confirming their close interaction in the process of pericardial fibrogenesis

Объективно утверждается, что TGF- β выполняет доминирующую роль в развитии фиброза в перикарде, контролируя экспрессию компонентов внеклеточного матрикса. В процессе ремоделирования перикарда увеличивается концентрация фактора роста соединительной ткани (CTGF) [20], так как CTGF экспрессируется в сердечных фибробластах и сердечных миоцитах, стимулируя дальнейшую экспрессию фибронектина, коллагена типа I и ингибитора активатора плазминогена-1 [21]. В то же время CTGF, контактируя с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибирует его ангиогенные функции, объективизируя их тесное взаимодействие в процессе фиброгенеза перикарда [22]. Практически не исследованными остаются механизмы, предопределяющие формирование различных по толщине спаек или васкуляризированных сращений, как и механизмы их регрессии [23].

Сегодня для профилактики спаечного процесса при операциях на открытом сердце активно применяются хирургические методы (малотравматичные оперативные доступы, поэтапный гемостаз), терапевтические (комплексное применение нестероидных противовоспалительных средств, гормональных препаратов, антибиотиков), физиолечение и биodeградируемые природные, синтетические барьерные средства [24-26].

Несмотря на имеющийся прогресс в изучении спаечного процесса, многие практические аспекты профилактики этого осложнения остаются неизученными, что предопределяет дальнейший научный поиск рациональных решений на основе экспериментальных моделей развития рубцового процесса при операциях на открытом сердце у лабораторных животных.

Казначеевым НН с соавт. (1988) была разработана экспериментальная модель перикардита путём раздражения фиброзного слоя перикарда при оперативном вмешательстве трансстернальным введением микробных тел золотистого стафилококка. Белой крысе осуществлялся прокол тела грудины на уровне прикрепления четвёртого реберного хряща. Далее в заградительную клетчатку и фиброзный слой перикарда вводились 25 млрд. микробных тел золотистого стафилококка (штамм 209P) на 1 кг массы животного. Через 72 часа крысы планово выводились из эксперимента. При вскрытии в полости перикарда обнаруживали 0,7 мл геморрагического экссудата, на внутреннем серозном слое перикарда имелись плёнки фибрина. Серозный слой был багрового цвета, сосуды расширены и переполнены кровью. Патоморфологические исследования подтвердили наличие процесса воспаления, характеризующегося инфильтрацией соединительной ткани лейкоцитами и миграцией их через стенку сосудов [27].

Kojima A et al (2019) разработали тальк-индуцированную модель перикардиальных спаек на мышах. Восьминедельным самцам мышей под ингаляционным наркозом через брюшную полость со стороны диафрагмы в перикардиальное пространство вводили раствор талька в различных дозировках. Через 1, 2 и 4 недели после операции проводили гистологическое исследование тканей сердца. Установлено, что применение 2,5 мг/г талька при однократной инъекции через две недели демонстрирует объективный результат формирования перикардиальных спаек у мышей [28].

Раствор талька также вводили собакам, свиньям в перикардиальное пространство при открытой операции на сердце, что стимулировало формирование верифицированного спаечного перикардита [29].

Mauro A et al (2021) предложили новую экспериментальную модель острого перикардита у мышей, индуцируемую интраперикардиальной инъекцией Зимозана А, активатора нуклеотид-связывающего домена, богатого лейцином, и инфламмасомы, вклю-

[22]. The mechanisms that determine the formation and regression of adhesions, including vascularized adhesions, are poorly understood [23].

Currently, during open heart surgery, various methods are used to prevent adhesions, including minimally invasive surgical approaches, staged hemostasis, a combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs, hormonal drugs, and antibiotics, physical therapy, and the use of biodegradable natural and synthetic anti-adhesion barriers [24-26].

Although progress has been made in understanding the adhesive process, many practical aspects of preventing this complication have not been studied. This lack of data necessitates further research using experimental models to understand better the development of the scarring process in laboratory animals during open-heart surgery. Kaznacheev NN et al (1988) developed an experimental model of pericarditis by inoculating *Staphylococcus aureus* into the fibrous layer of the pericardium during surgery through transsternal injection. The procedure involved puncturing the sternum of a white rat at the fourth costal cartilage level. After that, 25 billion colony-forming units (CFU) of *Staphylococcus aureus* strain 209P were injected per 1 kg of animal weight into the retrosternal tissue and fibrous layer of the pericardium. The rats were then removed from the experiment after 72 hours. Upon autopsy, it was found that there was 0.7 ml of hemorrhagic exudate in the pericardial cavity with fibrin films present on the inner serous layer of the pericardium. The serous layer had purple discoloration with dilated blood vessels filled with blood. Morphological studies confirmed the presence of an inflammatory process characterized by leukocytes infiltrating connective tissue and their migration through the vascular wall [27].

Kojima A et al (2019) created a model for talc-induced pericardial adhesions in mice. The experiment involved administering a talc solution of varying dosages to 8-week-old male mice under inhalation anesthesia through the abdominal cavity into the pericardial space from the diaphragm. Heart tissue histological examination was conducted 1, 2, and 4 weeks after surgery. The findings established that using 2.5 mg/g talc with a single injection after two weeks produced significant results in the formation of pericardial adhesions in mice [28].

A talc solution was administered to dogs and pigs during open heart surgery, which caused verified adhesive pericarditis [29].

Mauro A et al (2021) proposed a new experimental model of acute pericarditis in mice by injecting Zymosan A into the pericardium. Zymosan A activates the nucleotide-binding, leucine-rich domains and inflammasomes, including pyrin-containing protein 3 (NLRP3). The inflammasome (NLRP3) plays an essential role in the immune system during bacterial, fungal, and viral infections. Its activation is directly linked to the pathogenesis of inflammatory diseases by releasing proinflammatory cytokines such as interleukin IL-1 α , IL-1 β , and IL-18. The injection of Zymosan A into the pericardium reproduces the typical signs of the inflamed pericardium, including pericardial effusion, pericardial thickening, activation of IL-1 α and IL-1 β , as well as increased expression of the inflammatory activation marker NLRP3, which is directly associated with apoptosis. This proposed model is relevant in the experimental modeling of acute pericarditis, showing the cause-and-effect relationship between innate and adaptive immunity. Additionally, it can help in the development of a personalized therapeutic strategy [30].

чающей пирин-содержащий белок 3 (NLRP3). Инфламмосома (NLRP3) играет важную роль в системе иммунитета при бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях, а её активация непосредственно связана с патогенезом воспалительных заболеваний через высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкин IL-1 α , IL-1 β и IL-18). Интраперикардальная инъекция Зимозана А воспроизводит основные признаки воспалённого перикарда: перикардиальный выпот, утолщение перикарда, активацию IL-1 α и IL-1 β , а также повышенную экспрессию маркера активации воспаления NLRP3, непосредственно связанного с апоптозом. Предложенная модель является актуальной в экспериментальном моделировании острого перикардита, показывая причинно-следственную связь между врождённым и адаптивным иммунитетом, а также для разработки персонализированной терапевтической стратегии [30].

Установлено, что применение моноциклина вызывает перикардиальные спайки у собак и людей [28].

Перикардиальные спайки в эксперименте успешно формировались при проведении открытой операции на сердце у собак. Животным проводили вскрытие перикардиальной полости под общей анестезией, открытые эпикардиальные поверхности протирали сухой марлей в течение 30 минут с последующим ушиванием перикарда. Через 6 недель наблюдалось образование спаечного процесса [31]. Аналогичная экспериментальная модель перикардита успешно реализована на кроликах, которым под общей анестезией путём стернотомии и перикардотомии осуществляли высушивание и натирание сухой марлевой салфеткой эпикарда, после чего производили ушивание перикарда. Появление перикардиальных спаек наблюдали на 14-20 день после операции [32].

В Иркутском научном центре хирургии и травматологии более 10 лет ведутся исследовательские работы, направленные на разработку новых подходов к профилактике развития спаечного процесса в серозных полостях, в том числе и в полости перикарда. Ранее авторами было показано, что при выявлении ключевых регуляторов спаечного процесса на экспериментальных моделях достигнуто снижение частоты формирования спаечного процесса в полости перикарда с 66,7% до 10% в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) при введении животным основной группы антител, блокирующих активность фибробластического фактора роста [33]. Также установлена на модели спаечного процесса в брюшной полости эффективность блокады p38 митоген-активируемой протеинкиназы в плане профилактики спаечного процесса, которая подтверждена на модели повреждения перикарда [34].

Таким образом, экспериментальные модели перикардита на лабораторных животных позволяют изучать патогенетические механизмы развития спаечного рубцового процесса и при этом активно исследовать потенциал новых оригинальных противоспаечных лекарственных молекул с перспективой их использования в кардиохирургической практике при оперативных вмешательствах на открытом сердце.

The use of minocycline has been demonstrated to lead to the formation of pericardial adhesions in dogs and humans [28].

As part of an experiment, scientists have successfully established a model of pericardial adhesions in dogs during open-heart surgery. The dogs were put under general anesthesia, and their pericardial cavity was opened. The exposed epicardial surfaces were then wiped with dry gauze for 30 minutes before suturing the pericardium. Six weeks later, the formation of an adhesive process was observed [31]. A similar experimental pericarditis model was successfully tested in rabbits. The procedure involved drying the epicardium and rubbing it with a dry gauze napkin through sternotomy and pericardiotomy while the rabbits were under general anesthesia. After that, the pericardium was sutured, and pericardial adhesions were developed between days 14 and 20 after surgery [32].

For over a decade, the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology in Russia has been conducting research to develop new methods for preventing the formation of adhesions in serous cavities, including the pericardial cavity. Through their studies, the researchers have identified key regulators of the adhesive process in experimental models. By administering the main group of antibodies that block the activity of fibroblastic growth factor, the frequency of adhesion formation in the pericardial cavity decreased from 66.7% to 10% compared to the control group ($p < 0.05$) [33]. The effectiveness of blocking p38 mitogen-activated protein kinase in preventing adhesions was demonstrated in a model of abdominal cavity adhesions and confirmed in a pericardial damage model [34].

Thus, experimental models of pericarditis in laboratory animals provide an opportunity to investigate the mechanisms of adhesive scar formation and explore the potential of novel anti-adhesive drug molecules. This research can have significant implications for cardiac surgical practice during open-heart surgery.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, Percy E, Premkumar A, Hirji S, et al. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: A systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019854. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019854>
2. Керен МА, Казарян АВ. Рецидив ишемии после открытой реваскуляризации миокарда: современное состояние проблемы, факторы риска, прогноз, тактика и результаты повторных вмешательств. *Анналы хирургии.* 2017;22(5):257-64. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2017-22-5-257-264>
3. Арутюнов ГП, Палеев ФН, Тарловская ЕИ, Моисеева ОМ, Арутюнов АГ, Козиолова НА, и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(3):5398. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5398>
4. Makoto M, Yun W, Karthik M, Rohan K, Aakriti G, Prashanth V, et al. Trends in reoperative coronary artery bypass graft surgery for older adults in the United States, 1998 to 2017. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(20):e016980. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016980>
5. Бокерия ЛА, Сивцев ВС. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. *Анналы хирургии.* 2014;6:7-15.
6. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: A systematic review. *JAMA.* 2015;314(14):1498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12763>
7. Zhou Z-f, Zhai W, Yu L-n, Sun K, Sun L-h, Xing X-f, et al. Comparison of the in-vivo effect of two tranexamic acid doses on fibrinolysis parameters in adults undergoing valvular cardiac surgery with cardiopulmonary bypass – a pilot investigation. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:33. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01234-8>
8. Ren K, Duan W, Liang Z, Yu B, Li B, Jin Z, et al. Glutaraldehyde and 2,3-butanediol treatment of bovine pericardium for aortic valve bioprosthesis in sheep: A preliminary study. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1668. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7803>
9. Ghoreishi M, Dawood M, Hobbs G, Pasirja C, Riley P, Petrose L, et al. Repeat sternotomy: No longer a risk factor in mitral valve surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1358-65. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.05.064>
10. Иванов СВ, Сотников АВ, Малышенко ЕС, Сумин АН, Казачек ЯВ, Безденежных АВ, и др. Результаты повторных операций коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014;7(3):4-11.
11. Cannata A, Petrella D, Bruschi G, Fratto P, Gambacorta M, Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: Mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1818-26. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.11.020>
12. Johnston DR. Surgical management of pericardial diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(4):407-16. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.01.005>
13. Vinasha R, Bongani MM, Sturrock ED, Ntsekhe M. Established and novel pathophysiological mechanisms of pericardial injury and constrictive pericarditis. *World J Cardiol.* 2018;10(9):87-96. <https://doi.org/10.4330/wjcv10.i9.87>
14. Hassanabad AF, Zarzycki AN, Jeon K, Dundas JA, Vasanthan V, Deniset JF, et al. Prevention of post-operative adhesions: A comprehensive review of present and emerging strategies. *Biomolecules.* 2021;11(7):1027. <https://doi.org/10.3390/biom11071027>
15. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(6):1450-88. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
16. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β Signaling. *Biomolecules.* 2020;10(3):487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>
17. Liao J, Li X, Fan Y. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: Based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions. *Bioact Mater.* 2023;26:387-412. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.02.026>
18. Vogiatzidis K, Zarogiannis SG, Aidonidis I, Solenov EI, Molyvdas PA, Gourgoulis K, et al. Physiology of pericardial fluid production and drainage. *Front Physiol.* 2015;6:62. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00062>
19. Ezeani M, Noor A, Donnelly P.S, Niego B, Hagemeyer C.E. Assessment of the epi-pericardial fibrotic substrate by collagen-targeted probes. *Sci Rep.* 2022;12:5702. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08688-x>

REFERENCES

1. Sengupta A, Yazdchi F, Alexis SL, Percy E, Premkumar A, Hirji S, et al. Reoperative mitral surgery versus transcatheter mitral valve replacement: A systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019854. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019854>
2. Keren MA, Kazaryan AV. Retsidiv ishemii posle otkrytoy revaskulyarizatsii miokarda: sovremennoe sostoyanie problemy, faktory riska, prognoz, taktika i rezul'taty povtornykh vmeshatel'stv [Recurrence of ischemia after open myocardial revascularization: Current status of the problem, risk factors, prognosis, tactics and results of repeated interventions]. *Annaly khirurgii.* 2017;22(5):257-64. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2017-22-5-257-264>
3. Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, Moiseeva OM, Arutyunov AG, Kozioleva NA, i dr. Perikardity. Klinicheskie rekomendatsii 2022 [Pericarditis. Clinical recommendations 2022]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2023;28(3):5398. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5398>
4. Makoto M, Yun W, Karthik M, Rohan K, Aakriti G, Prashanth V, et al. Trends in reoperative coronary artery bypass graft surgery for older adults in the United States, 1998 to 2017. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(20):e016980. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016980>
5. Bokeriya LA, Sivtsev VS. Posleoperatsionnyy spaechnyy perikardit: faktory riska, patogenez i metody profilaktiki [Postoperative adhesive pericarditis: Risk factors, pathogenesis, and methods of prevention]. *Annaly khirurgii.* 2014;6:7-15.
6. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and treatment of pericarditis: A systematic review. *JAMA.* 2015;314(14):1498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12763>
7. Zhou Z-f, Zhai W, Yu L-n, Sun K, Sun L-h, Xing X-f, et al. Comparison of the in-vivo effect of two tranexamic acid doses on fibrinolysis parameters in adults undergoing valvular cardiac surgery with cardiopulmonary bypass – a pilot investigation. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:33. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01234-8>
8. Ren K, Duan W, Liang Z, Yu B, Li B, Jin Z, et al. Glutaraldehyde and 2,3-butanediol treatment of bovine pericardium for aortic valve bioprosthesis in sheep: A preliminary study. *Ann Transl Med.* 2020;8(24):1668. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7803>
9. Ghoreishi M, Dawood M, Hobbs G, Pasirja C, Riley P, Petrose L, et al. Repeat sternotomy: No longer a risk factor in mitral valve surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1358-65. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.05.064>
10. Ivanov SV, Sotnikov AV, Malysenko ES, Sumin AN, Kazachek YaV, Bezdenezhnykh AV, i dr. Rezul'taty povtornykh operatsiy koronarnogo shuntirovaniya [Results of repeated coronary bypass operations]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2014;7(3):4-11.
11. Cannata A, Petrella D, Bruschi G, Fratto P, Gambacorta M, Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: Mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1818-26. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.11.020>
12. Johnston DR. Surgical management of pericardial diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(4):407-16. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.01.005>
13. Vinasha R, Bongani MM, Sturrock ED, Ntsekhe M. Established and novel pathophysiological mechanisms of pericardial injury and constrictive pericarditis. *World J Cardiol.* 2018;10(9):87-96. <https://doi.org/10.4330/wjcv10.i9.87>
14. Hassanabad AF, Zarzycki AN, Jeon K, Dundas JA, Vasanthan V, Deniset JF, et al. Prevention of post-operative adhesions: A comprehensive review of present and emerging strategies. *Biomolecules.* 2021;11(7):1027. <https://doi.org/10.3390/biom11071027>
15. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117(6):1450-88. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>
16. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β Signaling. *Biomolecules.* 2020;10(3):487. <https://doi.org/10.3390/biom10030487>
17. Liao J, Li X, Fan Y. Prevention strategies of postoperative adhesion in soft tissues by applying biomaterials: Based on the mechanisms of occurrence and development of adhesions. *Bioact Mater.* 2023;26:387-412. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.02.026>
18. Vogiatzidis K, Zarogiannis SG, Aidonidis I, Solenov EI, Molyvdas PA, Gourgoulis K, et al. Physiology of pericardial fluid production and drainage. *Front Physiol.* 2015;6:62. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00062>
19. Ezeani M, Noor A, Donnelly P.S, Niego B, Hagemeyer C.E. Assessment of the epi-pericardial fibrotic substrate by collagen-targeted probes. *Sci Rep.* 2022;12:5702. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08688-x>

20. Zhao M, Wang L, Wang M, Zhou S, Lu Y, Cui H, et al. Targeting fibrosis: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:206. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01070-3>
21. Wong CKS, Falkenham A, Myers T, Légaré J-F. Connective tissue growth factor expression after angiotensin II exposure is dependent on transforming growth factor- β signaling via the canonical Smad-dependent pathway in hypertensive induced myocardial fibrosis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19(1):1470320318759358. <https://doi.org/10.1177/1470320318759358>
22. Accornero F, Berlo JH, Correll RN, Elrod JW, Sargent MA, York A, et al. Genetic analysis of connective tissue growth factor as an effector of transforming growth factor β signaling and cardiac remodeling. *Mol Cell Biol.* 2015;35(12):2154-64. <https://doi.org/10.1128/MCB.00199-15>
23. Ma Z-G, Yuan Y-P, Wu H-M, Zhang X, Tang Q-Z. Cardiac fibrosis: New insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci.* 2018;14(12):1645-57. <https://doi.org/10.7150/ijbs.28103>
24. Hill MA, Walkowiak OA, Head WT, Kwon JH, Kavarana MN, Rajab TK. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg.* 2022;9:966410. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966410>
25. Raval J, Nagaraja V, Eslick GD, Denniss AR. The Role of colchicine in pericarditis – a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ.* 2015;24(7):660-6. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.010>
26. Avondo S, Andreis A, Casula M, Biondi-Zoccai G, Imazio M. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Panminerva Med.* 2021;63(3):314-323. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04263-4>
27. Казначеев НН, Гладких ВГ, Иванов ВА, Губарев ЕА, Печенин ОД. Способ моделирования перикардита. Патент SU1446641, 1988.
28. Kojima A, Tomohisa S, Mikio O, Fumiaki S, Mie K, Yuuki I, et al. A simple mouse model of pericardial adhesions. *J Card Surg.* 2019;14:124-9. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0940-9>
29. Hill MA, Walkowiak OA, Head WT, Kwon JH, Kavarana MN, Rajab TK. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg.* 2022;9:966410. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966410>
30. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: Potential for therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2021;6:137-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.11.016>
31. Aghajani H, Yazdani S, Forouzan NSK, Vahidi H, Aghajani F, Tehran J. Dog footprint in the heart. *Heart Cent.* 2016;11(4):198-202.
32. Colak N, Nazli Y, Alpay MF, Aksoy ON, Akkaya IO, Bayrak R, et al. Effect of topical N-acetylcysteine in the prevention of postoperative pericardial adhesion formation in a rabbit model. *Card Pathol.* 2013;22:368-72. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.02.001>
33. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Зеленин НВ, Аюшинова НИ. Воздействие на митогенактивируемые протеинкиназы как новое направление регуляции роста соединительной ткани. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(4):86-93.
34. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Дремина НН, Лозовская ЕА, Трухан ИС. Композиция для профилактики рубцово-спаечных осложнений в кардиохирургии и способ её применения. Заявка на патент РФ № 2023115084/20(032152). Дата приоритета 06.06.2023.
20. Zhao M, Wang L, Wang M, Zhou S, Lu Y, Cui H, et al. Targeting fibrosis: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:206. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01070-3>
21. Wong CKS, Falkenham A, Myers T, Légaré J-F. Connective tissue growth factor expression after angiotensin II exposure is dependent on transforming growth factor- β signaling via the canonical Smad-dependent pathway in hypertensive induced myocardial fibrosis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2018;19(1):1470320318759358. <https://doi.org/10.1177/1470320318759358>
22. Accornero F, Berlo JH, Correll RN, Elrod JW, Sargent MA, York A, et al. Genetic analysis of connective tissue growth factor as an effector of transforming growth factor β signaling and cardiac remodeling. *Mol Cell Biol.* 2015;35(12):2154-64. <https://doi.org/10.1128/MCB.00199-15>
23. Ma Z-G, Yuan Y-P, Wu H-M, Zhang X, Tang Q-Z. Cardiac fibrosis: New insights into the pathogenesis. *Int J Biol Sci.* 2018;14(12):1645-57. <https://doi.org/10.7150/ijbs.28103>
24. Hill MA, Walkowiak OA, Head WT, Kwon JH, Kavarana MN, Rajab TK. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg.* 2022;9:966410. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966410>
25. Raval J, Nagaraja V, Eslick GD, Denniss AR. The Role of colchicine in pericarditis – a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ.* 2015;24(7):660-6. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.01.010>
26. Avondo S, Andreis A, Casula M, Biondi-Zoccai G, Imazio M. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Panminerva Med.* 2021;63(3):314-323. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04263-4>
27. Kaznacheev NN, Gladkikh VG, Ivanov VA, Gubarev EA, Pechenin OD. Sposob modelirovaniya perikardita [A way of modeling pericarditis]. Patent SU1446641, 1988.
28. Kojima A, Tomohisa S, Mikio O, Fumiaki S, Mie K, Yuuki I, et al. A simple mouse model of pericardial adhesions. *J Card Surg.* 2019;14:124-9. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0940-9>
29. Hill M.A, Walkowiak OA, Head WT, Kwon JH, Kavarana MN, Rajab TK. A review of animal models for post-operative pericardial adhesions. *Front Surg.* 2022;9:966410. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.966410>
30. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: Potential for therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2021; 6:137-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.11.016>
31. Aghajani H, Yazdani S, Forouzan NSK, Vahidi H, Aghajani F, Tehran J. Dog footprint in the heart. *Heart Cent.* 2016;11(4):198-202.
32. Colak N, Nazli Y, Alpay MF, Aksoy ON, Akkaya IO, Bayrak R, et al. Effect of topical N-acetylcysteine in the prevention of postoperative pericardial adhesion formation in a rabbit model. *Card Pathol.* 2013;22:368-72. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.02.001>
33. Shurygina IA, Shurygin MG, Zelenin NV, Ayushinova NI. Vozdeystvie na mitogenaktiviruemye proteinkinazy kak novoe napravlenie regulatsii rosta soedinitel'noy tkani [Effects on mitogen-activated protein kinases as a new direction of regulation of connective tissue growth]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2017;16(4):86-93.
34. Shurygina IA, Shurygin MG, Dremmina NN, Lozovskaya EA, Trukhan IS. Kompozitsiya dlya profilaktiki rubtsovo-spaechnykh oslozhneniy v kardiokhirurgii i sposob eyo primeneniya [Composition for prophylaxis of scar and adhesion complications in cardiac surgery and method of its application]. Zayavka na patent RF № 2023115084/20(032152). Data prioriteta 06.06.2023.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лозовская Евгения Александровна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, Иркутский научный центр хирургии и травматологии
ORCID ID: 0000-0003-3851-128X
SPIN-код: 5547-3856
Author ID: 965503
E-mail: molodegny31@mail.ru

Дремина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, Иркутский научный центр хирургии и травматологии
Scopus ID: 36243115900



AUTHORS' INFORMATION

Lozovskaya Evgeniya Aleksandrovna, Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology
ORCID ID: 0000-0003-3851-128X
SPIN: 5547-3856
Author ID: 965503
E-mail: molodegny31@mail.ru

Dremmina Natalya Nikolaevna, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Cellular Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology
Scopus ID: 36243115900

ORCID ID: 0000-0002-2540-4525

SPIN-код: 8038-3583

Author ID: 605510

E-mail: drema76@mail.ru

Никифоров Сергей Борисович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

ORCID ID: 0000-0002-0486-9235

SPIN-код: 7451-4149

Author ID: 395777

E-mail: telomer@mail.ru

Шурыгина Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

Researcher ID: B-4059-2018

Scopus ID: 36244455300

ORCID ID: 0000-0003-3980-050X

SPIN-код: 6745-5426

Author ID: 161435

E-mail: irinashurygina@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Иркутского научного центра хирургии и травматологии (№ гос. регистрации 122022200212-6). Финансовой поддержки со стороны компаний производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Лозовская Евгения Александровна

кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, Иркутский научный центр хирургии и травматологии

664003, Российская Федерация, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

Тел.: +7 (3952) 290336

E-mail: molodegny31@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2540-4525

SPIN: 8038-3583

Author ID: 605510

E-mail: drema76@mail.ru

Nikiforov Sergey Borisovich, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology

ORCID ID: 0000-0002-0486-9235

SPIN: 7451-4149

Author ID: 395777

E-mail: telomer@mail.ru

Shurygina Irina Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Deputy Director for Research, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Researcher ID: B-4059-2018

Scopus ID: 36244455300

ORCID ID: 0000-0003-3980-050X

SPIN: 6745-5426

Author ID: 161435

E-mail: irinashurygina@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The research was carried out in accordance with the research plan of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (state registration number – 122022200212-6). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Lozovskaya Evgeniya Aleksandrovna

Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with a Vivarium, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology

664003, Russian Federation, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1

Tel.: +7 (3952) 290336

E-mail: molodegny31@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЛЕА, ШИА

Сбор материала: НСБ

Анализ полученных данных: ЛЕА, ДНН

Подготовка текста: ДНН

Редактирование: ЛЕА, НСБ

Общая ответственность: НСБ, ШИА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: LEA, ShIA

Data collection: NSB

Analysis and interpretation: LEA, DNN

Writing the article: DNN

Critical revision of the article: LEA, NSB

Overall responsibility: NSB, ShIA

Поступила 14.06.23

Принята в печать 23.11.23

Submitted 14.06.23

Accepted 23.11.23

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-527-540

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

З.Д. САЛИМОВА, М.Ф. ДОДХОЕВА, Д.А. САЙДАЛИЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

В настоящей работе представлен обзор литературных данных относительно вопросов изучения различных аспектов преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), считающейся одним из наиболее тяжёлых осложнений беременности и родов. Данная патология возникает остро, сопровождается зачастую внутренним массивным кровотечением коагулопатического характера, приводит к внутриутробной гибели плода, способствует развитию полиорганной недостаточности, чем и обусловлена высокая материнская и перинатальная заболеваемость и летальность при данной патологии. Следовательно, проведение любых исследовательских работ касательно изучения различных аспектов этого осложнения и, особенно, посвящённых профилактике и устранению факторов риска возникновения ПОНРП, имеет медико-социальную значимость. Были проанализированы исследования, посвящённые различным аспектам отслойки плаценты по материалам электронных баз PubMed и Google Scholar. Было найдено свыше 3000 источников, из них отобрано и включено в исследование – 60, с учётом ключевых слов.

Ключевые слова: плацента, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, факторы риска, беременность, преэклампсия, материнская смертность, ДВС-синдром, матка Кувелера

Для цитирования: Салимова ЗД, Додхоева МФ, Сайдалиева ДА. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):527-40. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-527-540>

PREMATURE SEPARATION OF THE NORMALLY IMPLANTED PLACENTA

Z.D. SALIMOVA, M.F. DODKHOEVA, D.A. SAYDALIEVA

Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

This paper provides a literature review on premature separation of the normally implanted placenta (PSNIP), also known as placental abruption or abruptio placentae, a severe pregnancy and childbirth complication. Acute placental abruption is an obstetric complication that causes massive internal bleeding, leading to intrauterine fetal death. The bleeding can also contribute to multiple organ failure, which is responsible for the high rates of maternal and perinatal morbidity and mortality associated with this obstetric complication. Researching various aspects of complications and preventing the occurrence of PSNIP is of great medical and social significance. PubMed and Google Scholar electronic databases were used to analyze placental abruption studies, resulting in over 3,000 sources. After considering keywords, 60 sources were selected and included in the study.

Keywords: Placenta, premature separation of the normally implanted placenta, risk factors, pregnancy, preeclampsia, maternal mortality, DIC, Couvelaire uterus.

For citation: Salimova ZD, Dodkhoeva MF, Saydalieva DA. Prezhdevremennaya otsloyka normal'no raspolozhennoy platsenty [Premature separation of the normally implanted placenta]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):527-40. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-527-540>

ВВЕДЕНИЕ

ПОНРП считается одним из наиболее грозных осложнений беременности и родов и характеризуется преждевременным отслоением от слизистой матки нормально расположенной плаценты до окончания периода изгнания (II период родовой деятельности), с развитием ретроплацентарной гематомы, зачастую сопровождается массивным кровотечением, вызывая угрозу для жизни матери и плода, что требует неотложной акушерской по-

INTRODUCTION

PSNIP is a severe complication of pregnancy and childbirth. It is characterized by the early detachment of the placenta from the uterine mucosa before the end of the second stage of labor. This detachment leads to the formation of a retroplacental hematoma, which often results in significant bleeding. The excessive bleeding poses a threat to the life of both the mother and fetus and requires immediate obstetric care [1, 2]. The obstetric com-

мощи [1, 2]. Осложнение характеризуется внезапным началом и часто возникает вне стационара [2].

Критерии, необходимые для определения отслойки плаценты как «тяжёлой», должны быть клинически значимыми и включать как минимум 1 материнское (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, гиповолемический шок, почечная недостаточность или материнская смертность (МС)), плодовое (неудовлетворительное состояние плода или внутриутробная гибель плода) или неонатальное (преждевременные роды, малый вес для гестационного возраста или неонатальная смерть) осложнения [3, 4].

По имеющимся данным, во всём мире частота отслойки плаценты составляет около 1% [5, 6]. Например, по данным Ananth CV et al (2018) отслойка плаценты встречается примерно 1 случай на 100-120 родов, часто способствует развитию серьёзных материнских и перинатальных патологий, которые приводят к сердечно-сосудистой недостаточности и МС. При отслойке плаценты родовая деятельность возникает на 3-4 недели раньше, чем при неосложнённой беременности [7].

По данным Омурбековой ММ и соавт. (2018) ПОНРП осложняет почти 0,4-1,4% беременностей, а за последние годы этот показатель увеличился до 3-5%, причём в 5,4% происходит при преждевременных родах и 0,3% – при родах в срок. ПОНРП считается угрожающим жизни матери состоянием, потому что данное осложнение приводит к массивным кровотечениям, следовательно, повышается риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [8].

При отслойке плаценты частота случаев МС варьирует в пределах 1,6-15,6% [9]. Поэтому ПОНРП на протяжении многих лет продолжает оставаться самой актуальной проблемой в акушерстве. Уменьшение частоты указанных показателей напрямую зависит от раннего выявления данной патологии, её профилактики и своевременной неотложной помощи [10]. Это позволит улучшить прогностический исход как для матери, так и для ребёнка [11].

Классификация ПОНРП

Клиническая картина ПОНРП проявляется в зависимости от площади и места преждевременного отделения плаценты от стенки матки. ПОНРП может быть полной или частичной, краевой или центральной. Полной называют отслойку плаценты, когда отслоение происходит по всей поверхности, частичной – когда от плацентарного ложа отслаивается какая-либо часть её материнской поверхности [12].

При значительной, либо полной преждевременной отслойке плаценты риск мёртворождения возрастает в 9-10 раз. В случае неполной отслойки плаценты увеличивается вероятность возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии с поражением белого вещества головного мозга новорождённых и развития внутрижелудочковых кровоизлияний, а также летального исхода в перинатальном периоде [13].

Традиционно рассматриваемое как острое акушерское осложнение, отслойка плаценты может быть охарактеризована как возникающая в результате острого процесса, в результате «чрезмерной или преждевременной отслойки плаценты» (отслойка с «острым началом»), участвует в четверти всех случаев отслойки; и хронический процесс, как следствие пути «неадекватного прикрепления плаценты» (хроническая отслойка). Практически во всех исследованиях изучались факторы риска отслойки как хронического процесса, но, по мнению некоторых исследователей, факторы риска острой отслойки до сих пор остаются неизвестными [7].

plication is defined by an abrupt beginning and usually happens beyond the hospital premises [2].

To classify placental abruption as "severe", the criteria should be clinically significant. They must include at least one of the following: maternal complications such as disseminated intravascular coagulation, hypovolemic shock, renal failure, or maternal death (MD); fetal complications like poor fetal condition or intrauterine fetal death; or neonatal complications such as preterm birth, small for gestational age, or neonatal death [3, 4].

Placental abruption is a rare obstetric complication, occurring in only 1% of pregnancies worldwide [5, 6]. Thus, Ananth CV et al (2018) reported that placental abruption affects approximately 1 in 100-120 births, and it often results in severe maternal and perinatal complications, leading to cardiovascular failure and MD. With placental abruption, labor typically occurs 3-4 weeks earlier than with an uncomplicated pregnancy [7]. According to Omurbekova MM et al (2018), PSNIP is a rare complication that affects almost 0.4-1.4% of pregnancies. However, in recent years, the incidence of this obstetric complication has increased to 3-5%, with 5.4% occurring in preterm births and 0.3% in full-term births. PSNIP is a severe obstetric complication that poses a threat to the life of the mother, as it can lead to massive bleeding. This, in turn, increases the risk of maternal and perinatal morbidity and mortality [8].

The incidence of MD with placental abruption can vary between 1.6-15.6% [9]. Therefore, preventing an obstetric emergency called PSNIP remains a significant challenge for many years. The frequency of these indicators can be reduced by early detection, prevention, and timely emergency care [10]. This will help improve the prognosis for both the mother and child [11].

Classification of PSNIP

The clinical presentation of PSNIP depends on the location and extent of the premature separation of the placenta from the uterine wall. PSNIP can be complete or partial and marginal or central. Complete placental abruption occurs when separation occurs across the entire surface, while partial abruption occurs when any part of the maternal surface detaches from the placental bed [12].

Premature placental abruption, if complete, increases the risk of stillbirth by 9-10 times. In cases where the placental abruption is incomplete, there is a higher likelihood of hypoxic-ischemic encephalopathy, which can cause damage to the white matter of the newborn's brain, as well as intraventricular hemorrhages, and even death during the perinatal period [13].

Placental abruption has traditionally been considered an acute obstetric complication. It can occur as an acute process due to excessive or premature abruption of the placenta, which is involved in one-fourth of all cases, or as a chronic process due to inadequate attachment of the placenta. While most studies have focused on the risk factors associated with chronic abruption, the risk factors for acute abruption are still unknown, according to some researchers [7].

The following classes of premature placental abruption are distinguished depending on the clinical manifestations [1].

Class 0: Asymptomatic. Discovery of a blood clot on the maternal side of a delivered placenta. Diagnosis is made retrospectively.

Class 1: Mild. No sign of vaginal bleeding or a small amount of vaginal bleeding. Slight uterine tenderness. No signs of fetal distress.

Различают следующие классы преждевременной отслойки плаценты в зависимости от клинических проявлений:

Класс 0: бессимптомный. После родов на материнской стороне плаценты обнаруживается кровяной сгусток. Диагноз ставится ретроспективно во время осмотра плаценты после её рождения. В этом случае на плод не оказывается неблагоприятное влияние.

Класс 1: лёгкий. Вагинальное кровотечение отсутствует, либо имеются незначительные кровянистые выделения. Матка слегка болезненная. При этом нет признаков, указывающих на дистресс плода.

Класс 2: умеренный. Вагинальное кровотечение может отсутствовать, либо проявляется умеренно. Сильная боль в матке с тетаническими сокращениями. Изменение витальных показателей: учащение сердечных сокращений у пациентки, снижение АД. Развивается гипоксия плода – дистресс плода. Изменение свёртывающей системы крови проявляется уменьшением фибриногена.

Класс 3: тяжёлый. Кровотечение из половых путей может отсутствовать при внутреннем кровотечении, либо может отмечаться обильное наружное кровотечение из родовых путей. При пальпации матка доскообразной/столбнячной консистенции. Присоединяется грозное осложнение – геморрагический шок. Изменение показателей системы свертывания крови: ДВС-синдром с последующей гипоприногемией. В таких случаях отмечается внутриутробная гибель плода [1].

Общезвестно, что при преждевременной отслойке плаценты у женщины имеется высокий риск кровотечения, что может привести к развитию в послеродовом периоде ДВС-синдрома, почечной недостаточности и синдрома Шихана. При переливании кровезаменителей МС встречается с меньшей частотой, но, по-прежнему, превышает её общий уровень в популяции [1]. В перинатальном периоде могут отмечаться преждевременные роды, низкая масса тела у новорождённых, признаки асфиксии, случаи мёртворождения и летального исхода в неонатальном периоде. Частота случаев летального исхода в перинатальном периоде при возникновении ПОНРП достигает до 25%. При этом у детей, родившихся от матерей с ПОНРП, вероятность развития неврологических заболеваний повышается [14]. Преждевременная отслойка плаценты способствует развитию церебрального паралича и нарушений развития у детей в более позднем возрасте [15].

Ниязметов РЭ и соавт. (2020), изучая структуру массивных акушерских кровотечений, получили следующее: гипо- и атонические кровотечения у 103 (57,8%) родильниц, ПОНРП – у 64 (35,9%). Объём кровопотери при массивных кровотечениях в среднем составил $2410,45 \pm 520,55$ мл [16].

Этиология и факторы риска ПОНРП

Rasmussen S et al (2018) все факторы риска ПОНРП разделили на 3 основные группы: акушерский анамнез и сопутствующие заболевания, течение данной беременности и случайная травма. По их мнению, осложнениями течения беременности, способствовавшими отслойке плаценты, являлись многоплодная беременность, многоводие, гипертензивные нарушения и короткая пуповина [17].

Отслойка плаценты чаще возникает при многоплодной беременности, когда первый плод рождается быстро, и очень резко снижается внутриматочное давление. Несмотря на улучшение акушерской помощи и методов мониторинга, частота преждевременной отслойки плаценты увеличивается и во многих развитых странах. Это подтверждает многофакторную этиологию, которая требует дальнейшего изучения [5]. Khazaei S et al (2019), в своих исследованиях показали, что мюллеровы аномалии повышают риск развития отслойки плаценты [18].

Class 2: Moderate. No sign of vaginal bleeding to a moderate amount of vaginal bleeding. Significant uterine tenderness with tetanic contractions. Change in vital signs: maternal tachycardia, orthostatic changes in blood pressure. Evidence of fetal distress. Clotting profile alteration: hypofibrinogenemia.

Class 3: Severe. No sign of vaginal bleeding to heavy vaginal bleeding. Tetanic uterus/ board-like consistency on palpation. Maternal shock. Clotting profile alteration: hypofibrinogenemia and coagulopathy. Fetal death.

Premature placental abruption is an obstetric complication that can cause a woman to bleed excessively, increasing her risk for various medical complications such as disseminated intravascular coagulation (DIC), renal failure, and Sheehan syndrome after giving birth. Although transfusing blood substitutes can reduce the incidence of MD, it still occurs more often than in the general population [1]. The perinatal period poses numerous health risks for both the mother and the fetus, including premature birth, low birth weight, asphyxia, stillbirth, and neonatal death. In PSNIP, the incidence of perinatal death can be as high as 25%. Moreover, children born to mothers with PSNIP are more likely to develop neurological disorders. Premature placental abruption is also a contributing factor to the development of cerebral palsy and other developmental disorders in children later in life [15]. In summary, the perinatal period is a critical time during which the health of both the mother and the fetus needs to be closely monitored to reduce the risk of potentially severe complications.

A study conducted by Niyazmetov RE et al in 2020 analyzed the structure of massive obstetric bleeding. The findings revealed that out of 178 postpartum women, 103 (57.8%) experienced atonic postpartum bleeding, while 64 (35.9%) experienced postpartum hemorrhage with retained placenta. On average, the blood loss volume during massive bleeding was 2410.45 ± 520.55 ml [16].

Etiology and risk factors for PSNIP

According to Rasmussen S et al (2018), the risk factors for PSNIP can be classified into three main categories: obstetric history and comorbidities, the course of pregnancy, and accidental injury. The authors have identified several pregnancy complications that may cause placental abruption, such as multiple pregnancies, polyhydramnios, hypertensive disorders, and a short umbilical cord [17].

Placental abruption is an obstetric complication that often occurs during multiple pregnancies, where the first fetus is delivered quickly, and the intrauterine pressure drops suddenly. Despite advances in obstetric care and monitoring techniques, the incidence of premature placental abruption is on the rise in many developed nations. This suggests that the obstetric complication has a complex and multifactorial origin, which requires further investigation [5]. A case in point is a study by Khazaei S et al (2019) that found that Müllerian anomalies increase the risk of placental abruption [18].

Over the past decade, the profile of obstetric patients and approaches to medical care have changed; therefore, some risk factors for PSNIP have been revised [19].

Sociodemographic risk factors

Age. The risk of PSNIP is higher for mothers under 20 or over 35 years old due to maternal age being a leading risk factor for placental abruption [20]. There has been a long-standing assumption that pregnancy at a young age leads to adverse outcomes, including PSNIP [21].

За последнее десятилетие изменился профиль акушерских пациенток, а также подходы медицинской помощи, в связи с чем, подверглись пересмотру и некоторые факторы риска ПОНРП [19].

Социально-демографические факторы риска

Возраст. К числу ведущих факторов риска развития ПОНРП относится возраст матери. Риск отслойки плаценты считается высоким, если возраст матери составляет до 20 лет или свыше 35 лет [20]. На протяжении многих лет существует предположение, что беременность в раннем репродуктивном возрасте приводит к неблагоприятному её исходу, в том числе к ПОНРП [21].

Рост. Вероятность ПОНРП повышается на 20% у беременных с ростом менее 155 см по отношению к беременным, у которых рост превышает 162 см [19].

Раса. По данным Рудакова ИС и соавт. (2021), ПОНРП у чернокожих беременных в 3,5 раза встречалась чаще, чем у женщин европеоидной расы. Более высокая частота ПОНРП у чернокожих женщин авторы связывают с более низким социально-экономическим статусом [19].

Семейная предрасположенность. Новиков ЕИ и соавт. (2021) доказали, что в 5% случаев ПОНРП наблюдалась у женщин с первой степенью родства. Тяжёлые формы отслойки плаценты в два раза чаще встречались у женщин с наличием данной патологии в анамнезе их сестёр, при этом среднетяжёлые и лёгкие формы отслойки плаценты не влияли на риск развития данного заболевания у родственниц. Также было выявлено, что у беременных с наличием в анамнезе случаев возникновения ПОНРП риск развития данной патологии при последующих беременностях возрастал в 7-20 раз, в связи с чем эти женщины должны относиться к группе повышенного риска по развитию данного осложнения беременности [22].

Вредные привычки. Курение и употребление кокаина во время беременности напрямую повышает частоту развития ПОНРП. Вероятные механизмы – прямое сосудосуживающее воздействие никотина на артерии матки и пупочные сосуды с возникновением гипоксемии, степень которой определяется путём оценки маточно-плацентарного кровотока [23, 24]. В основе развития ПОНРП лежат патологические изменения в структурах плаценты – некротические поражение отпадающей оболочки (Decidua) в периферических участках плаценты, атеросклеротическое поражение сосудов, микроинфаркты и избыточное образование межворсинчатого фибриноида, а также замедление скорости кровотока и атрофия ворсин. Негативное влияние никотина на морфофункциональное состояние плаценты обусловлено выделением большого числа токсинов во время курения. Никотин повышает риск возникновения выкидыша, развития хориоамнионита, расстройства кровоснабжения хорионических ворсин, нарушения предлежания и отслойки плаценты, раннего разрыва плодных оболочек, в связи с чем считается целесообразным указывать фактор курения в клиническом диагнозе беременной женщины. Наряду с этим, курение относится к управляемым факторам риска развития осложнений в период беременности и перинатальных исходов [25].

Стресс и физическая нагрузка. Непосредственное симпатическое возбуждение нервной системы в виде ответной реакции на возникновение стрессовой ситуации либо опосредованное влияние чрезмерно продуцируемых стрессовых гормонов с ишемическим поражением маточно-плацентарной системы с развитием в дальнейшем преждевременной отслойки плаценты возникает вследствие увеличения уровня артериального давления, а также возникновения провоспалительных и протромботических изменений. Как отмечает Guo GL et al (2018), при средней физической

Height. The probability of developing PSNIP is 20% higher for pregnant women under 155 cm than those over 162 cm [19].

Race. According to Rudakov IS et al (2021), PSNIP was 3.5 times more common in black pregnant women than in Caucasian women. The authors associated a higher incidence of PSNIP in black women with lower socioeconomic status [19].

Family predisposition. Novikov EI et al (2021) conducted a study that revealed that 5% of women with a first-degree relationship have observed PSNIP. Women with a history of this complication in their sisters are twice as likely to experience severe forms of placental abruption. However, moderate and mild placental abruption does not seem to influence the risk in close relatives. The study also found that pregnant women with a history of PSNIP are at 7-20 times higher risk of developing this complication in subsequent pregnancies. Therefore, such women should be considered a high-risk group for this pregnancy complication [22].

Bad habits. Smoking and cocaine use during pregnancy can lead to an increased incidence of PSNIP. This is likely due to the vasoconstrictive effect of nicotine on the uterine arteries and umbilical vessels, which can cause hypoxemia. The extent of hypoxemia can be determined by evaluating the uteroplacental blood flow [23, 24]. Pathological changes in the placenta leading to PSNIP include local decidual necrosis in the peripheral parts of the placenta, acute atherosclerosis microinfarctions, massive perivillous fibrin deposition, hypoperfusion, and villous atrophy. Smoking is a significant contributor to these changes, as nicotine releases various toxins that negatively affect the morphofunctional state of the placenta. Nicotine increases the risk of miscarriage, chorioamnionitis, placental insufficiency, placental previa and abruption, and premature rupture of membranes. Therefore, it is essential to consider smoking as a controllable risk factor in the clinical diagnosis of pregnant women. By quitting smoking, women can reduce the risk of developing complications during pregnancy and improve perinatal outcomes [25].

Stress and physical activity. During a stressful situation, the nervous system can be directly stimulated, or stress hormones can be indirectly produced. This can lead to an increase in blood pressure and cause pro-inflammatory and prothrombotic changes, ultimately resulting in ischemic damage to the uteroplacental system and premature placental abruption. According to Guo GL et al (2018), engaging in heavy physical activity increases the risk of developing PSNIP almost 14 times compared to light physical activity [26].

Air pollution and high temperature. Exposure to high air temperatures during pregnancy can lead to a decrease in placental blood flow, an increase in fetal heart rate, and a higher frequency of uterine contractions. These bodily reactions can increase the risk of developing PSNIP, mainly if there are pre-existing pathological changes in the placental vessels and tissues [27].

Exposure to fine particulate matter, such as PM 2.5 (particles with an aerodynamic diameter of 2.5 µm or less) and other gaseous pollutants, including nitrogen dioxide (NO₂) and ozone (O₃), can increase the risk of preeclampsia, gestational diabetes mellitus, premature birth, and PSNIP. Air pollutants cause inflammation, oxidative stress, and impaired hemostasis, which can lead to placental abruption [7].

Risk factors associated with somatopathies

Chronic arterial hypertension (AH). In a study by Guo GL et al (2018), 218,880 pregnant women were examined, out of

нагрузке вероятность возникновения ПОНРП возрастает 6-кратно относительно такого риска при лёгкой физической нагрузке, а при тяжёлых физических нагрузках этот риск возрастает почти в 14 раз [26].

Загрязнение воздуха и высокая температура. При высокой температуре воздуха у беременных снижается плацентарный кровоток, отмечается учащение сердцебиения плода, увеличивается частота сокращений матки. Вышеуказанные реакции организма беременных в ответ на повышение температуры воздуха способствуют увеличению риска развития ПОНРП, особенно при наличии патологических изменений в плацентарных сосудах и тканях [27].

Воздействие мелкодисперсных твёрдых частиц, таких как PM_{2,5} (частицы с аэродинамическим диаметром $\leq 2,5$ мкм) и других газообразных загрязнителей, включая диоксид азота (NO₂) и озон (O₃), повышали частоту преэклампсии, гестационного сахарного диабета, ПОНРП и преждевременных родов. Поскольку загрязнители воздуха приводят к усилению воспалительного процесса, оксидативному стрессу и нарушению гемостаза – все эти изменения вполне могут привести к отслойке плаценты [7].

Факторы риска, обусловленные соматической патологией

Хроническая артериальная гипертензия (АГ). Guo GL et al (2018) обследовали 218880 беременных женщин, у 669 (0,31%) отмечалась ПОНРП. Авторы выявили, что артериальная гипертензия (ОШ=1,65; 95% ДИ: 1,09-2,50), тяжёлая преэклампсия (ОШ=4,72; 95% ДИ: 3,86-5,76) и анемия (ОШ=2,41; 95% ДИ: 2,05-2,83) повышают риск отслойки по сравнению с группой здоровых рожениц [26].

Увеличение веса во время беременности. Goldbart A et al (2022) доказали связь отслойки плаценты со слабой прибавкой веса во время беременности в соответствии с гестационным сроком [27].

Гипотиреоз. Casey BM et al (2005) изучили течение беременности и родов у 25756 женщин, которые прошли обследование щитовидной железы. 17298 (67%) женщин, были зарегистрированы для дородового наблюдения в сроке беременности 20 недель или менее, и среди 404 (2,3%) из них был диагностирован субклинический гипотиреоз. ПОНРП встречалось в 3 раза больше у женщин с субклиническим гипотиреозом [28].

Нарушения системы гемостаза также могут привести к развитию ПОНРП. При остром развитии диссеминированного внутрисосудистого свёртывания возрастает риск возникновения обильного кровотечения, что чаще всего наблюдается при центральной отслойке плаценты, где на участках скопления крови происходит увеличение давления, и формируются условия для попадания клеток плаценты, обладающих тромбопластическими свойствами, в систему кровообращения матери. В результате гемостатические нарушения приводят к преждевременной отслойке плаценты [29].

Патологии, приводящие к изменению гемостаза: синдром антифосфолипидных антител, наследственные дефекты в системе свёртывания крови, приводящие к образованию тромбозов (Лейденская мутация фактора V, недостаток ангиотензина II, наследственный дефицит протеина С, дефицит фолиевой кислоты и т.д.). Вследствие развития тромбофилии, обусловленной вышеуказанными расстройствами, нарушается процесс нормальной инвазии трофобласта в ранних сроках гестации, а также происходит аномальное прикрепление плаценты, в результате чего в последующем возникает ПОНРП. В процессе отслаивания клетки плаценты,

which 669 (0.31%) had PSNIP. The study found that compared to a group of healthy postpartum women, hypertension (OR=1.65; 95% CI: 1.09-2.50), severe preeclampsia (OR=4.72; 95% CI: 3.86-5.76), and anemia (OR=2.41; 95% CI: 2.05-2.83) were associated with an increased risk of abruption [26].

Weight gain during pregnancy. Goldbart A et al (2022) demonstrated that poor weight gain during pregnancy is associated with placental abruption, considering gestational age [27].

Hypothyroidism. Casey BM et al (2005) evaluated the pregnancy and childbirth outcomes of 25,756 women undergoing thyroid examinations. Out of these, 17,298 (67%) women began antenatal care at 20 weeks of gestation or earlier, and 404 (2.3%) of them were diagnosed with subclinical hypothyroidism. The study found that women with subclinical hypothyroidism were three times more likely to develop PSNIP compared to those without this obstetric complication [28].

Hemostatic system disturbances may cause PSNIP. The risk of heavy bleeding increases with the acute onset of DIC, which is commonly observed in central placental abruption. This obstetric complication causes pressure to increase in blood accumulation areas and allows placental cells to enter the mother's circulatory system. As a result, hemostatic derangements can lead to premature placental abruption [29].

Hemostasis derangements, such as antiphospholipid syndrome, a hereditary defect in the blood coagulation system (such as the Leiden mutation of factor V, deficiency of angiotensin II, hereditary protein C deficiency, folic acid deficiency, etc.), can lead to the development of thrombosis. These derangements can cause thrombophilia, which disrupts the normal trophoblast invasion in the early stages of gestation and can lead to abnormal attachment of the placenta, resulting in the subsequent PSNIP. During detachment, placental cells with thromboplastic properties can enter the mother's bloodstream, disrupting the blood coagulation system and triggering DIC [30].

COVID-19. A recent study conducted by Nikitin DA (2021) indicates that if a pregnant woman contracts an infection, it can increase the risk of thrombophilia, including thromboses and PSNIP. The study found that pregnant women who are infected with COVID-19 are statistically more likely to develop PSNIP [31].

3. Obstetric and gynecological risk factors

Preeclampsia often leads to placental abruption, which is a severe manifestation of ischemic placental disease. The etiology of this disease has not been thoroughly studied [3, 32-34]. According to several authors, PSNIP developed in the settings of hypertensive disorders and/or intrauterine growth retardation has a more unfavorable prognosis in newborns. It is crucial to keep in mind that patients with preeclampsia and/or intrauterine growth restriction require close monitoring during pregnancy, particularly if they experience symptoms that suggest functional disorders of the central nervous system, such as headaches, blurred vision, or dizziness [35, 36].

Saule O et al (2017) conducted a study on women with PSNIP and found that in 39% of cases, severe preeclampsia was the main contributing factor to PSNIP [37]. Popova-Petrosyan EV et al (2023) hold a similar viewpoint. However, they do not rule out other possible causes, such as anemia, urinary system diseases, and uterine scars, among others [38]. The main factors include maternal age over 35 years, preeclampsia, smoking, drug use, and hypertension [38, 39].

у которых имеются тромбопластические свойства, начинают проникать в систему кровообращения организма матери, приводя к расстройству системы свёртывания крови, активируя процессы развития ДВС-синдрома [30].

COVID-19. Согласно результатам исследования Никитина ДА (2021), присоединение инфекции на фоне беременности может увеличить риск тромбофилии, в том числе тромбозов и ПОНРП. Было установлено, что у беременных, страдающих коронавирусной инфекцией, статистически значимо чаще наблюдается развитие ПОНРП [31].

3. Акушерско-гинекологические факторы риска

Преэклампсия. Преэклампсия часто становится причиной отслойки плаценты. Как преэклампсия, так и сама отслойка являются различными проявлениями ишемической болезни плаценты, этиология которой до настоящего времени не до конца изучена [3, 32-34]. По данным ряда авторов, ПОНРП, возникающая на фоне гипертензивных нарушений и/или задержки внутриутробного развития плода, имела более неблагоприятный прогноз у новорождённых. Важно помнить, что пациентки с преэклампсией и/или задержкой внутриутробного развития плода заслуживают более тщательного наблюдения во время беременности, особенно при появлении жалоб, указывающих на функциональные расстройства центральной нервной системы, таких как, головная боль, нарушение зрения или головокружение [35, 36].

Сауле О и соавт. (2017), анализируя истории женщин с ПОНРП обнаружили, что в 39% случаев предрасполагающим фактором развития ПОНРП явилась преэклампсия тяжёлой степени [37]. Такое же мнение высказывают Попова-Петросян ЕВ и соавт. (2023). При этом указанные исследователи не исключают и другие причины, такие как анемия, заболевания мочевыделительной системы, рубец на матке и др. [38]. К основной группе факторов можно отнести, возраст матери старше 35 лет, преэклампсию, курение, употребление наркотических средств, гипертонию [38, 39].

Аномалии развития матки. У беременных с аномалиями развития матки чаще отмечаются ограничение роста плода, патологическое прикрепление плаценты, тазовое предлежание, преждевременное излитие околоплодных вод, преэклампсия и кесарево сечение – все перечисленные патологические состояния, имевшее место при аномалии развития матки могут быть фактором риска развития и ПОНРП [40].

Дородовое излитие околоплодных вод и многоводие, а также эндометриоз, миома матки, абдоминальная травма, паритет – перечисленные факторы являются предрасполагающими и могут способствовать возникновению ПОНРП. Поэтому, беременные женщины должны знать эти факторы риска [41-43].

Преждевременная отслойка плаценты – мультифакториальное осложнение беременности, этиология которого до конца не известна, но есть гипотеза о развитии сосудистых аномалий в плаценте и отсутствии вторичной инвазии трофобластических ворсин. Аномальная плацентация, сосудистые изменения и повышенная ломкость сосудов приводят к образованию ретроплацентарных гематом, которые способствуют преждевременному отделению плаценты [5, 19].

Schmidt P et al. (2022) доказали, что нарушения сосудистых структур, составляющих плаценту, приводят к отслойке плаценты. Иными словами, сосудистая сеть, соединяющая децидуальную оболочку матки и материнскую сторону плаценты, разрушается. По этим сосудам происходит обеспечение плода кислородом и питательными веществами. Подобные изменения в сосудистой сети могут наблюдаться при уменьшении просвета сосудов

Anomalies of uterine development. Pregnant women with uterine anomalies have a higher risk of fetal growth retardation, abnormal attachment of the placenta, breech presentation, premature rupture of membranes, and preeclampsia which necessitates performing cesarean section. These are all obstetrical complications that could occur due to uterine anomalies and can also be risk factors for PSNIP [40].

Additionally, polyhydramnios, endometriosis, uterine fibroids, abdominal trauma, and primiparity – are predisposing factors contributing to the development of PSNIP. Therefore, pregnant women should be aware of these risk factors [41-43].

Premature placental abruption is a complication of pregnancy with many contributing factors. The exact cause is not yet fully understood. Still, it is believed that vascular abnormalities in the placenta and the absence of secondary invasion of trophoblastic villi may play a role. This abnormal placentation, vascular changes, and increased fragility can cause retroplacental hematomas to form. These hematomas can contribute to premature separation of the placenta [5, 19].

Schmidt P et al (2022) have demonstrated that disruptions in the vascular structures that constitute the placenta can lead to placental abruption. In simpler terms, the network of blood vessels that link the uterus's decidua to the maternal side of the placenta is damaged, resulting in a lack of oxygen and nutrients supply to the fetus. Similar changes in the vascular network can occur when the lumen of blood vessels decreases due to hypertension or under the influence of psychotropic drugs. Additionally, the excessive stretching of the uterus, where the placenta attaches to the uterine wall, can also cause the vascular network to rupture and lead to bleeding. It's important to note that the uterus is a muscle and is elastic, whereas the placenta is less elastic than the uterus. Therefore, when the uterine tissue stretches suddenly, the placenta remains stable, and the vascular structure connecting the uterine wall to the placenta tears away [1]. As a result of more significant blood loss, the uterus and placenta walls are separated. The placenta serves as a source of oxygen and nutrients for the fetus and an organ that removes waste products [44]. The placenta relies on diffusion to and from the mother's circulatory system to maintain its vital functions. However, if a hematoma occurs and separates the placenta from the maternal vasculature, the placenta can no longer perform these functions. This lack of oxygen and nutrients can result in fetal death [45]. Chronic placental dysfunction can lead to the separation of the placenta from the uterine wall. As this complication progresses, the placental surface area available for exchanging oxygen and supplying nutrients to the fetus reduces. This can increase the risk of neonatal underweight, prematurity, and perinatal mortality [46].

Clinical presentation of PSNIP

1. Severe abdominal pain
2. Vaginal bleeding
3. Amniotic fluid, stained with blood
4. Uterine tetany
5. Acute fetal distress – abnormal cardiotocography results
6. Fetal death
7. Retroplacental hematoma
8. Internal bleeding

Placental abruption can present with various clinical symptoms, including abdominal pain and vaginal bleeding. The severity of the complication can range from being diagnosed during

вследствие гипертонии, при приёме психотропных препаратов, либо при чрезмерном растяжении матки. Матка – это мышечный эластичный орган, при этом у плаценты эластичность ниже, чем у матки. По этой причине при чрезмерном растяжении матки ткани плаценты не растягиваются, в результате чего происходит разрыв сосудистой сети на участках прикрепления плаценты к стенке матки, вызывая при этом кровотечение [1]. В связи с увеличением кровопотери она раздвигает стенку матки и плаценту. Плацента является не только источником кислорода и питательных веществ для плода, а также органом, с помощью которого выделяются продукты его жизнедеятельности [44]. Диффузия в кровеносную систему матери и из неё, необходима для поддержания этих жизненно важных функций плаценты. Когда гематома вызывает отделение плаценты от материнской сосудистой сети, эти жизненные функции плаценты прекращаются. При нехватке кислорода и питательных веществ, плод погибает [45]. Данная патология приводит к хронической плацентарной дисфункции и отделению её от стенки матки, что при прогрессировании происходит уменьшение площади плацентарной поверхности, доступной для обмена кислородом и снабжения плода питательными веществами. Этот процесс может привести к повышенному риску возникновения дефицита массы тела у новорождённого, недоношенности и перинатальной смертности [46].

Клинические характеристики ПОНРП

1. Сильная боль в животе
2. Кровотечение из половых путей
3. Околоплодные воды, окрашенные кровью
4. Тетания матки
5. Острый дистресс плода – патологические результаты кардиотокографии
6. Гибель плода
7. Образование ретроплацентарной гематомы
8. Клиника внутреннего кровотечения

Классическими симптомами отслойки плаценты являются боль в животе и кровотечение из половых путей, но клиника может быть стёртой, при которой диагноз ставится при осмотре плаценты во время родовой деятельности, до массивной отслойки, приводящей к внутриутробной гибели плода и тяжёлой материнской заболеваемости и смертности [5, 47]. Тяжёлые случаи ПОНРП быстро прогрессируют, обуславливая массивную кровопотерю у матери, гипоксию и гибель плода, что требует неотложного абдоминального родоразрешения [46].

Тщательно собранный анамнез и обследование играют важную роль для дифференциальной диагностики отслойки плаценты от других акушерских причин кровотечения из половых путей. Наиболее информативным для распознавания начала ПОНРП является оценка состояния пациентки. При пальпации матки оценивается болезненность, консистенция, частота и продолжительность сокращений матки, если имеются схватки. Область наружных половых органов осматривается для обнаружения кровотечения. В случае обнаружения вагинального кровотечения определяется объём крови и изучаются её характеристики, а также исследуется наличие кровяных сгустков. Важно помнить, что отсутствие кровотечения из половых путей не является доказательством отсутствия отслойки плаценты. Необходимо исследовать такие жизненно важные показатели, как увеличение ЧСС и снижение АД, которые могут являться свидетельством наличия скрытого (внутреннего) кровотечения. При этом показатели лабораторных анализов не помогут в постановке диагноза ПОНРП, но предоставляют первоначальные данные, по которым можно бу-

labor to a massive abruption, which can lead to fetal death and severe maternal morbidity and mortality [5, 47]. Severe PSNIP progresses rapidly, causing massive maternal blood loss, hypoxia, and fetal death, necessitating an emergency abdominal delivery [46].

Medical history and examination are crucial in distinguishing placental abruption from other obstetric causes of genital tract bleeding. The best way to detect postpartum hemorrhage is by evaluating the patient's status. The uterus is palpated to assess any pain, consistency, frequency, and duration of contractions. External genitalia are inspected for any signs of bleeding. If vaginal bleeding is present, the volume, characteristics, and presence of blood clots are studied. It is important to note that the absence of genital tract bleeding does not rule out placental abruption. Vital signs like increased heart rate and decreased blood pressure should be examined as they may indicate internal bleeding. Laboratory test results provide initial data to assess the postpartum woman's status over time but cannot diagnose PSNIP. The sensitivity of ultrasound in diagnosing placental abruption is low, as hemorrhage areas are isoechoic and challenging to identify [48].

In obstetric practice, the most frequent cause of bleeding in the second half of pregnancy is premature placental abruption and placental previa. It is crucial to differentiate between these two obstetric complications to provide timely and appropriate emergency care to patients with PSNIP [1].

Petersen SH et al (2020) found that pregnant women with postoperative nausea and vomiting had an increased risk of adverse cardiac outcomes due to acute cardiovascular failure [49].

The sequelae of PSNIP can be severe, including heavy bleeding, hemorrhagic shock, premature birth, stillbirth, fetal death, impaired hemostasis, DIC, and transfusion complications. Due to the high risk, it is possible that in the future, all births with repeated PSNIP will be carried out by cesarean section. Recurrence of premature placental abruption cases is observed in 4-12% of cases [50, 51]. The management approach towards labor during repeated PSNIP depends on different factors such as the area of placenta abruption, the fetus's status, the degree of blood coagulation disorder, the age of placental abruption, and the volume of blood loss. In cases of partial placental abruption, where less than 1/3 of the placenta is affected, vaginal delivery may still be possible. However, this would require close monitoring of vital organ functions at a maternity center with an emergency obstetric care unit, ensuring the absence of fetal distress and blood clotting disorders. For mild PSNIP, vaginal delivery is recommended, and for severe abruption, emergency abdominal delivery is an emergency indication. The management approach towards placental abruption depends on the viability of the fetus and the status of the patient. In cases where the fetus is alive, an emergency cesarean section should be performed unless vaginal delivery is imminent [5].

Nechaeva YuS et al (2019) reported that the most severe complications of pregnancy were hemorrhagic shock, uteroplacental apoplexy (also known as Couvelaire uterus), and DIC, observed in 19.4%, 16.5%, and 5.8% of cases, respectively [9]. Hemorrhagic shock is a severe complication that occurs due to acute blood loss, associated with the derangements in macro- and microcirculation and organ and system dysfunction. The development of this type of shock is caused by metabolic and circulatory disorders that have developed in the patient due to concurrent extragenital diseases, preeclampsia, and other factors [52].

дет оценить состояние родильницы с течением времени. Чувствительность метода ультразвукового исследования при визуализационной диагностике отслойки плаценты является невысокой. В период острой фазы отслойки плаценты участки с кровоизлиянием являются изоэхогенными, то есть они имеют практически одинаковую плотность с окружающими участками плаценты. В связи с этим, сложным представляется выявление скрытого кровоизлияния, возникшего вследствие отслойки плаценты [48].

Чаще всего причиной развития кровотечения в акушерской практике, наблюдаемой во второй половине срока гестации, является преждевременная отслойка плаценты и её предлежание. Дифференциальная диагностика этих двух патологий очень важна для оказания своевременной и адекватной неотложной помощи пациенткам с ПОНРП [1].

Petersen SH et al (2020) сообщают о повышенном риске развития неблагоприятных последствий со стороны сердца у беременных с ПОНРП в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности [49].

Грозные последствия ПОНРП, такие как обильное кровотечение, геморрагический шок, рождение недоношенного ребёнка, мёртворождение, неонатальная асфиксия и гибель плода, нарушение гемостаза, развитие ДВС-синдрома, трансфузионные осложнения означают, что в будущем, возможно, все роды при повторной ПОНРП будут осуществляться путём кесарева сечения. Повторение случаев преждевременной отслойки плаценты отмечается в 4-12% случаев [50, 51]. На наш взгляд, тактика ведения родов при повторной ПОНРП, так же, как и при первой, будет зависеть от площади отслойки, состояния плода, степени нарушения свёртывающей системы крови, давности отслойки плаценты, объёма кровопотери и других. При частичной отслойке плаценты (менее 1/3 площади отслойки), подготовленности родовых путей, отсутствии дистресса плода и отсутствии нарушения свёртывания крови и, конечно, при тщательном мониторинге функций жизненно важных органов и налаженной неотложной акушерской помощи в родильном учреждении 3 уровня, вполне можно ограничиться вагинальными родами.

Как было указано выше, мы солидарны с авторами, которые при ПОНРП лёгкой степени тяжести рекомендуют вести роды через естественные родовые пути, тяжёлая степень отслойки является экстренным показанием для неотложного абдоминального родоразрешения. Тактика введения отслойки плаценты зависит от жизнеспособности плода и состояния пациентки. Пока плод жив, необходимо провести экстренное кесарево сечение, если только роды через естественные родовые пути не являются неизбежными [5].

По данным Нечасовой ЮС и соавт. (2019), наиболее тяжёлыми осложнениями оказались: геморрагический шок (в 19,4% случаев), развитие маточно-плацентарной апоплексии (матки Кювелера) (в 16,5% случаев) и развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (в 5,8% случаев) [9]. Геморрагический шок представляет собой критическое состояние, которое обусловлено острой кровопотерей, приводящей к нарушению макро- и микроциркуляции и дисфункции органов и систем. К развитию данной формы шока приводят хронические нарушения обменных процессов и кровообращения, имевшее место у пациентки в результате сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, преэклампсии и т.д. [52].

При матке Кювелера (маточно-плацентарная апоплексия), обусловленной развитием ПОНРП, происходит ретроплацентарное скопление крови между плацентой и мышечной оболочкой матки, при этом излившаяся кровь начинает проникать в маточную стенку вплоть до серозной оболочки, с последующей имби-

During pregnancy, a rare condition called Couvelaire uterus can occur due to PSNIP. This condition involves the accumulation of blood between the placenta and the myometrium. The blood can dissect in the uterine wall and spread to the serous membrane, parametrium, and abdominal cavity. This condition was first described in 1911 by Dr. Alexandre Couvelaire, a French gynecologist, who named it uteroplacental apoplexy. The only way to diagnose this condition is through an emergency cesarean section. A recent study by Mozheyko LF et al (2020) found that Couvelaire uterus occurs in 3.4-6.4% of PSNIP cases [53].

According to Masoumi SZ et al (2017), timely administration of uterotonic drugs, blood transfusion, and hemostatics that use novel drugs such as carbetocin and tranexamic acid, along with surgical interventions such as ligation of the ascending branches of uterine arteries, can help preserve the uterus and its functionality in pregnant women with PSNIP and uteroplacental apoplexy. The study found that organ-sparing approaches can be used in certain situations to maintain the chances of future childbearing for women with a history of PSNIP and uteroplacental apoplexy during primiparity [21]. In our opinion, the reproductive function of women can be preserved even during repeated pregnancies and childbirths complicated by PSNIP.

Maternal mortality in PSNIP can occur due to DIC. This may happen during the formation of a retroplacental hematoma or in the postpartum period due to the progression of consumption coagulopathy. DIC is a severe consequence of PSNIP that is associated with not only dysfunctional coagulation and fibrinolytic systems but also multiorgan failure. To reduce the risk of reproductive losses, it is necessary to develop a system for predicting and preventing massive blood loss in women with PSNIP before and during surgery [54]. To stop bleeding and prevent DIC, pregnant women with progressive PSNIP undergo emergency C-sections, sometimes with hysterectomy [53, 55].

It is well-known that the uterus is considered a target organ for some hormones. This means that when it is removed, a woman may experience hormonal changes that can lead to cancer and neurovegetative disorders. During a hysterectomy, there may be an unfavorable synchronous dyshormonal effect on the hormone-dependent receptors of the mammary glands, uterine appendages, and cervix, which can cause a "hormonal shock". This can lead to variable pregnancy complications such as pre-eclampsia, PSNIP, sepsis, and more, which can cause severe and irreversible damage to a woman's health, including maternal mortality. Therefore, removal of the uterus is usually performed as an emergency procedure when there is massive uterine bleeding with a high risk of infection and mortality due to the occurrence of obstetric pathology. During postoperative and postpartum periods, massive bleeding due to DIC can potentially lead to maternal death. Moreover, it can also cause disabilities and result in conditions such as chronic fatigue syndrome and neuroendocrine disorders [56, 57].

Recent reports suggest that the overall incidence of PSNIP has decreased. This decline can be attributed to several factors, including fast-paced economic development, improved maternity care, increased frequency of antenatal check-ups, and greater awareness among the public regarding symptoms associated with complicated pregnancies. However, mild placental abruption may go undiagnosed, highlighting the need to investigate potential risk factors for PSNIP. Maternal mortality has become exceedingly rare in developed countries. Nevertheless, conditions associated with the risk of development hemorrhagic complications persist,

бицией в параметрий и брюшную полость. Александр Кюелер, французский гинеколог, впервые в 1911 г. описал данное осложнение и назвал его маточно-плацентарной апоплексией. Данное патологическое состояние матки диагностируется только интраоперационно во время экстренного кесарева сечения. Можейко ЛФ и соавт. (2020) изучая случаи ПОНРП выявили, что матка Кюелера встречается в 3,4-6,4% наблюдений [53].

Masoumi SZ et al (2017) выявили, что при развитии ПОНРП и маточно-плацентарной апоплексии у беременных своевременное введение утеротонических средств, проведение гемотрансфузии и введение гемостатиков с применением современных лекарственных средств (такие как карбетоцин, транексамовая кислота), а также выполнение хирургических вмешательств (лигирование восходящих ветвей маточных артерий), способствует быстрому эффекту, и этим удаётся сохранить матку и её функциональные способности. Было установлено, что применение органосберегающих способов лечения в определённых ситуациях позволяет у женщин с наличием в анамнезе случаев развития ПОНРП и маточно-плацентарной апоплексии во время первой беременности сохранить шансы на рождение детей в дальнейшем [21]. На наш взгляд, репродуктивную функцию женщин можно сохранить и при повторных беременностях и родах, осложнившихся ПОНРП.

Одной из причин материнской смертности при ПОНРП является ДВС-синдром, который может развиваться как в процессе формирования ретроплацентарной гематомы, так и в послеродовом периоде в связи с прогрессированием коагулопатии потребления. ДВС-синдром является одним из наиболее тяжёлых последствий ПОНРП, который свидетельствует о декомпенсации адаптационных механизмов не только свёртывающей и антисвёртывающей систем, но и функциональных расстройствах жизненно важных органов. В связи с указанным, для снижения риска репродуктивных потерь, необходимо разработать систему прогнозирования и профилактики массивной кровопотери у женщин с ПОНРП до и во время операции [54]. С целью окончательного гемостаза и устранения основного механизма развития ДВС-синдрома у беременных с прогрессирующей формой ПОНРП в экстренном порядке производится абдоминальное родоразрешение, в ряде случаев с необходимостью гистерэктомии [53, 55].

Как известно, для некоторых гормонов матка считается органом-мишенью, в связи с чем при её удалении у женщины возникают гормональные изменения, приводящие к развитию онкологических заболеваний и нейровегетативных нарушений. По этой причине при гистерэктомии может наблюдаться неблагоприятное синхронное дисгормональное воздействие на органы репродуктивной системы, то есть возникает «гормональный удар» на гормонозависимые рецепторы молочных желёз, придатков матки и её шейки [50]. Развитие патологии беременности (преэклампсия, ПОНРП, сепсис у женщины во время родов и в послеродовом периоде и т.д.) может привести к необратимым изменениям и развитию грозных осложнений, вплоть до материнской смертности. По этой причине удаление матки в случае развития акушерской патологии выполняется, как правило, только в экстренном порядке по причине возникновения массивного маточного кровотечения с высоким риском инфицирования и летальности.

Развитие массивного кровотечения при ПОНРП во время родов либо в послеродовом периоде в результате ДВС также может стать причиной летального исхода для матери, а также её инвалидизации, развития астеновегетативного синдрома, нейроэндокринных и иных патологий [56, 57].

В настоящее время в некоторых отчётах отмечается снижение ПОНРП в целом. Это снижение может быть связано с быстрым

primarily due to the formation of a hematoma, which is often linked to DIC. It is crucial to treat these pregnant women at an early stage with the involvement of an intensive care team [5] .

Future treatment strategies should prioritize prevention, screening, early identification of at-risk groups, and prompt diagnosis of PSNIP. Early medical intervention is critical for a favorable perinatal outcome and to prevent maternal mortality.

It is important to note that PSNIP is the leading cause of bleeding in pregnant women and women in labor, not only in Tajikistan but also worldwide. Therefore, it is highly recommended that prognostic criteria for PSNIP be established, including adequate antenatal preparation focusing on reducing the risk factors contributing to this severe obstetrics complication. Overall, prevention, timely diagnosis, and provision of quality emergency obstetric care are crucial in reducing both bleeding and maternal and perinatal morbidity and mortality.

экономическим развитием, улучшением ухода за беременными, увеличением числа беременных, которые проходят регулярные обследования на антенатальном уровне, повышением осведомлённости населения об опасных симптомах беременности. Однако, некоторые лёгкие случаи отслойки плаценты неправильно диагностируются или игнорируются, поэтому потенциальные факторы риска ПОНРП требуют изучения. МС стала очень редкой в развитых странах. Тем не менее, сохраняется состояние, связанные с геморрагическим риском, главным образом из-за образования самой гематомы, которая часто связана с диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием крови. Лечение таких беременных должно осуществляться на ранней стадии с привлечением бригады интенсивной терапии [5].

Таким образом, будущие стратегии лечения должны быть сосредоточены на профилактике, скрининге, своевременном

выявлении группы риска и ранней диагностике ПОНРП. Раннее медицинское вмешательство необходимо для обеспечения благоприятного перинатального исхода и предотвращения материнской смертности.

Учитывая тот факт, что в Таджикистане, также как и по всему миру, ПОНРП является основной причиной кровотечения у беременных и рожениц и занимает особое место в структуре МС, возникает целесообразность разработки прогностических критериев развития ПОНРП, который включает оптимальную и полноценную прегравидарную подготовку, предотвратит высокую частоту факторов риска, способствующих развитию этого грозного осложнения в акушерстве. Профилактика, своевременная диагностика и своевременное качественное оказание неотложной акушерской помощи являются резервом снижения как кровотечения, так и материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

- Schmidt P, Skelly CL, Raines DA. Placental Abruption. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 29493960.
- Bączkowska M, Zgliczyńska M, Faryna J, Przytuła E, Nowakowski B, Ciebiera M. Molecular changes on maternal-fetal interface in placental abruption – a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6612. <https://doi.org/10.3390/ijms22126612>
- Mikusheva A, Strassding F, MacKenzie E. Three cases of severe placental abruption as a first symptom of preeclampsia. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2021;2021:3863607. <https://doi.org/10.1155/2021/3863607>
- Brăila AD, Gluhovschi A, Neacșu A, Lungulescu CV, Brăila M, Vîrcan EL, et al. Placental abruption: Etiopathogenic aspects, diagnostic and therapeutic implications. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(1):187-95.
- Li Y, Tian Y, Liu N, Chen Y, Wu F. Analysis of 62 placental abruption cases: Risk factors and clinical outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(2):223-6. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.010>
- Eubanks AA, Walz S, Thiel LM. Maternal risk factors and neonatal outcomes in placental abruption among patients with equal access to health care. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2101-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1657088>
- Ananth CV, Kioumourtoglou MA, Huang Y, Ross Z, Friedman AM, Williams MA, et al. Exposures to air pollution and risk of acute-onset placental abruption: A case-crossover study. *Epidemiology.* 2018;29(5):631-8. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000859>
- Омурбекова ММ, Кангельдиева АА, Мусуралиев МС. Возможности органосохранения при тяжёлой отслойке плаценты с коагулопатическим кровотечением. *Медицина.* 2018;6(4):39-47.
- Нечаева ЮС, Курако ИА, Фирсова АГ. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Анализ клинических случаев. *Естественные и технические науки.* 2019;3:176-9.
- Мошкालова Г, Асанхан Н, Турсынбаева Ш, Дукембаева А, Шарипов М. Перинатальные исходы и причины преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Актуальные научные исследования в современном мире.* 2018;10:28-31.
- Qiu Y, Wu L, Xiao Y, Zhang X. Clinical analysis and classification of placental abruption. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(18):2952-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1675625>
- Урtenова ЛР. Дородовое кровотечение. *Моя профессиональная карьера.* 2020;1:143-6.
- Туманова УН, Шувалова МП, Щеголев АИ. Отслойка плаценты и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2012-2016 годах). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2018;4:86-90.

REFERENCES

- Schmidt P, Skelly CL, Raines DA. Placental Abruption. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 29493960.
- Bączkowska M, Zgliczyńska M, Faryna J, Przytuła E, Nowakowski B, Ciebiera M. Molecular changes on maternal-fetal interface in placental abruption – a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6612. <https://doi.org/10.3390/ijms22126612>
- Mikusheva A, Strassding F, MacKenzie E. Three cases of severe placental abruption as a first symptom of preeclampsia. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2021;2021:3863607. <https://doi.org/10.1155/2021/3863607>
- Brăila AD, Gluhovschi A, Neacșu A, Lungulescu CV, Brăila M, Vîrcan EL, et al. Placental abruption: Etiopathogenic aspects, diagnostic and therapeutic implications. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(1):187-95.
- Li Y, Tian Y, Liu N, Chen Y, Wu F. Analysis of 62 placental abruption cases: Risk factors and clinical outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(2):223-6. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.010>
- Eubanks AA, Walz S, Thiel LM. Maternal risk factors and neonatal outcomes in placental abruption among patients with equal access to health care. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2101-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1657088>
- Ananth CV, Kioumourtoglou MA, Huang Y, Ross Z, Friedman AM, Williams MA, et al. Exposures to air pollution and risk of acute-onset placental abruption: A case-crossover study. *Epidemiology.* 2018;29(5):631-8. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000859>
- Omurbekova MM, Kangelidieva AA, Musuraliev MS. Vozmozhnosti organosokhraneniya pri tyazholyot otsloyke platsenty s koagulopatcheskim krovotечением [Possibilities of organ preservation in severe placental abruption with coagulopathic bleeding]. *Meditsina.* 2018;6(4):39-47.
- Nechaeva YuS, Kurako IA, Firsova AG. Prezhdevremennaya otsloyka normal'no raspolozhennoy platsenty. Analiz klinicheskikh sluchayev [Premature detachment of a normally located placenta. Analysis of clinical cases]. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2019;3:176-9.
- Moshkalova G, Asankhan N, Tursynbaeva Sh, Dukembaeva A, Sharipov M. Perinatal'nye iskhody i prichiny prezhdevremennoy otsloyki normal'no raspolozhennoy platsenty [Perinatal outcomes and causes of premature department of a normally located placenta]. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennoy mire.* 2018;10:28-31.
- Qiu Y, Wu L, Xiao Y, Zhang X. Clinical analysis and classification of placental abruption. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(18):2952-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1675625>
- Urtenova LR. Dorodovoe krovotечenie [Prenatal bleeding]. *Moya professional'naya kar'era.* 2020;1:143-6.
- Tumanova UN, Shuvalova MP, Shchyogolev AI. Otsloyka platsenty i rannyya neonatal'naya smertnost' (po dannym Rosstata v 2012-2016 godakh) [Placental department and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2012-2016)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2018;4:86-90.

14. Бабаджанова ГС, Раззакберганова ГО, Саттарова КА. Факторы риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Биология и интегративная медицина*. 2017;11:14-9.
15. Pariente G, Wainstock T, Walfisch A, Landau D, Sheiner E. Placental abruption and long-term neurological hospitalisations in the offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2019;33(3):215-22. <https://doi.org/10.1111/ppe.12553>
16. Ниязметов РЭ, Матякубов ББ, Хабибуллаев ДМ. Особенности лечения массивного акушерского кровотечения в ретроспективной группе. *Медицина неотложных состояний*. 2020;16(4):70-4.
17. Rasmussen S, Ebbing C, Linde LE, Baghestan E. Placental abruption in parents who were born small: Registry-based cohort study. *BJOG*. 2018;125(6):667-74. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14837>
18. Khazaei S, Jenabi E, Veisani Y. The association of Mullerian anomalies and placenta abruption: A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(3):512-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1379072>
19. Рудакова ИС, Шифман ЕМ, Гуменюк ЕГ, Тихова ГП. Преждевременная отслойка плаценты. Эпидемиология, факторы риска. Систематический обзор. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(3):118-33. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-118-133>
20. Martinelli KG, Garcia ÉM, Santos Neto ETD, Gama SGND. Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: A meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2018;34(2):e00206116. <https://doi.org/10.1590/0102-311X0020611625>
21. Masoumi SZ, Kashanian M, Arab E, Sheikhsari N, Arab R. A comparison between pregnancy outcome in women in 15 to 19 and 20 to 35 years age group. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2017;31:140. <https://doi.org/10.14196/mjiri.31.14018>
22. Новиков ЕИ, Осипов АВ, Горбакова ЛШ. Кровотечения в акушерско-гинекологической практике. *Global Reproduction*. 2021;2:76-81.
23. Щёголев АИ, Туманова УН, Мишнёв ОД. Влияние курения на развитие поражений плаценты. *Гинекология*. 2018;20(2):34-40.
24. Tikkanen M, Riihimäki O, Gissler M. Decreasing incidence of placental abruption in Finland during 1980-2005. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(9):1046-52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01457.x>
25. Mitro SD, Sanchez SE, Palomino H, Gelaye B, Williams MA. Childhood abuse, intimate partner violence, and placental abruption among Peruvian women. *Annals of Epidemiology*. 2019;31:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.12.003>
26. Guo GL, Zhang YK, Li YL. Epidemiological characteristics and related risk factors on placental abruption in Hebei Province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2018;39(12):1621-5. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2018.12.016>
27. Goldbart A, Pariente G, Sheiner E, Wainstock T. Identifying risk factors for placental abruption in subsequent pregnancy without a history of placental abruption. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;161(2):406-11. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14446>
28. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239-45. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22>
29. Андреева МД. Патогенетически обоснованная профилактика повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Практическая медицина*. 2015;2(3):153-5.
30. Нагорнева СВ, Прохорова ВС, Шелаева ЕВ. Бессимптомная отслойка нормально расположенной плаценты в третьем триместре беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;3:97-104.
31. Никитин ДА. COVID-19 инфекция как фактор риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Медицинский журнал*. 2021;3:77-81.
32. Johnson KM, Smith L, Modest AM. Angiogenic factors and prediction for ischemic placental disease in future pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:12-7. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.011>
14. Babadzhanova GS, Razzakberganova GO, Sattarova KA. Faktory riska razvitiya prezhdevremennoy otsloyki normal'no raspolzhennoy platsenty [Risk factors for the development of premature detachment of a normally located placenta]. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. 2017;11:14-9.
15. Pariente G, Wainstock T, Walfisch A, Landau D, Sheiner E. Placental abruption and long-term neurological hospitalisations in the offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2019;33(3):215-22. <https://doi.org/10.1111/ppe.12553>
16. Niyazmetov RE, Matyakubov BB, Khabibullaev DM. Osobennosti lecheniya massivnogo akusherskogo krvotecheniya v retrospektivnoy gruppe [Features of the treatment of massive obstetric bleeding in the retrospective group]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2020;16(4):70-4.
17. Rasmussen S, Ebbing C, Linde LE, Baghestan E. Placental abruption in parents who were born small: Registry-based cohort study. *BJOG*. 2018;125(6):667-74. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14837>
18. Khazaei S, Jenabi E, Veisani Y. The association of Mullerian anomalies and placenta abruption: A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(3):512-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1379072>
19. Rudakova IS, Shifman EM, Gumenyuk EG, Tikhova GP. Prezhdevremennaya otsloyka platsenty. Epidemiologiya, faktory riska. Sistemacheskii obzor [Premature detachment of the placenta. Epidemiology, risk factors. Systematic review]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(3):118-33. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-118-133>
20. Martinelli KG, Garcia ÉM, Santos Neto ETD, Gama SGND. Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: A meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2018;34(2):e00206116. <https://doi.org/10.1590/0102-311X0020611625>
21. Masoumi SZ, Kashanian M, Arab E, Sheikhsari N, Arab R. A comparison between pregnancy outcome in women in 15 to 19 and 20 to 35 years age group. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2017;31:140. <https://doi.org/10.14196/mjiri.31.14018>
22. Novikov EI, Osipov AV, Gorbakova LSh. Krovotecheniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike [Bleeding in obstetric and gynecological practice]. *Global Reproduction*. 2021;2:76-81.
23. Shchyogolev AI, Tumanova UN, Mishnev OD. Vliyaniye kureniya na razvitiye porazheniy platsenty [Effect of smoking on the development of placental lesions]. *Ginekologiya*. 2018;20(2):34-40.
24. Tikkanen M, Riihimäki O, Gissler M. Decreasing incidence of placental abruption in Finland during 1980-2005. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(9):1046-52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01457.x>
25. Mitro SD, Sanchez SE, Palomino H, Gelaye B, Williams MA. Childhood abuse, intimate partner violence, and placental abruption among Peruvian women. *Annals of Epidemiology*. 2019;31:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.12.003>
26. Guo GL, Zhang YK, Li YL. Epidemiological characteristics and related risk factors on placental abruption in Hebei Province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2018;39(12):1621-5. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2018.12.016>
27. Goldbart A, Pariente G, Sheiner E, Wainstock T. Identifying risk factors for placental abruption in subsequent pregnancy without a history of placental abruption. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;161(2):406-11. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14446>
28. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239-45. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22>
29. Andreeva MD. Patogeneticheskiy obosnovannaya profilaktika povtorno prezhdevremennoy otsloyki normal'no raspolzhennoy platsenty [Pathogenetically based prevention of repeated premature abruption of a normally located placenta]. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;2(3):153-5.
30. Nagorneva SV, Prokhorova VS, Shelaeva EV. Bessimptomnaya otsloyka normal'no raspolzhennoy platsenty v tret'em trimestre beremennosti [Asymptomatic abruption of a normally located placenta in the third trimester of pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2017;3:97-104.
31. Nikitin DA. COVID-19 infektsiya kak faktor riska prezhdevremennoy otsloyki normal'no raspolzhennoy platsenty [COVID-19 infection as a risk factor for premature detachment of a normally located placenta]. *Meditsinskiy zhurnal*. 2021;3:77-81.
32. Johnson KM, Smith L, Modest AM. Angiogenic factors and prediction for ischemic placental disease in future pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:12-7. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.011>

33. Адизова СР, Ихтиярова ГА. Морфологическая характеристика плаценты у женщин с преэклампсией. *Новый день в медицине*. 2020;2:26-30.
34. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145:1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802135>
35. Ni S, Wang X, Cheng X. The comparison of placental abruption coupled with and without preeclampsia and/or intrauterine growth restriction in singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(9):1395-400. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1637850>
36. Чуманова ОВ. Случай тяжелой преэклампсии, осложнённой развитием преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и двухсторонней отслойкой сетчатки. *Вестник науки и образования*. 2019;8-2:60-3.
37. Сауле О, Шахназа Т, Нурила А, Айдана Б, Асем М, Ляззат Н, и др. Статистический анализ причин преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2017;12-8:54-8.
38. Попова-Петросян ЕВ, Довгань АА, Гайдарева ЕК, Довгань МА. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. *Таврический медико-биологический вестник*. 2023;26(1):36-9. <https://doi.org/10.29039/2070-8092-2023-26-1-36-39>
39. Миляева НМ, Ковалев ВВ, Куликов АВ, Багиянц ВА. Прогрессирующая отслойка нормально расположенной плаценты: клиническое наблюдение не состоявшейся материнской смерти при массивной кровопотере. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(1):78-84. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-78-84>
40. Mastrolia SA, Baumfeld Y, HersHKovitz R, Loverro G, Di Naro E, Yohai D, et al. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical insufficiency: A retrospective population based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(22):2705-10. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1261396>
41. Takami M, Aoki S, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. A classification of congenital uterine anomalies predicting pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(7):691-7. <https://doi.org/10.1111/aogs.12400>
42. Huang K, Yan J, Li X, Lin X, Zhang Q, Luo J, et al. A risk factor analysis and prediction model of placental abruption. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(11):13023-31.
43. Nkwabong E, Tchomguie Moussi OS, Fouedjio J. Risk factors for placental abruption. *Trop Doct*. 2022;49:475522116716. <https://doi.org/10.1177/0049475522116716>
44. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(5):483-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.238>
45. Рудак ова ИС, Шифман ЕМ, Тихова ГП. Факторы риска преждевременной отслойки плаценты: ретроспективное наблюдательное сравнительное исследование. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2022;9(3):153-61. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-153-161>
46. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: A systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935-57. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599149>
47. Гребнева ОС, Зильбер МЮ, Волкова АА. Дискуссионные вопросы патогенеза преждевременной отслойки плаценты (литературный обзор). *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;2:33-42.
48. Boisramé T, Sananès N, Fritz G, Boudier E, Aissi G, Favre R, Langer B. Placental abruption: Risk factors, management and maternal-fetal prognosis. Cohort study over 10 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:100-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.026>
49. Petersen SH, Bergh C, Gissler M, Asvold BO, Romundstad LB, Tiitinen A, et al. Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):226.e1-226.e19. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.030>
50. Надеев АП, Карпов МА, Костина ЛЮ, Позднякова СВ. Исследование ампутированных (экстирпированных) маток и последов: анализ причин и морфологическая характеристика. *Сибирский медицинский вестник*. 2020;4:30-5.
33. Adizova SR, Ikhtiyarova GA. Morfologicheskaya kharakteristika platsenty u zhenshchin s preeklampsiey [Morphological characteristics of the placenta in women with preeclampsia]. *Novyy den' v meditsine*. 2020;2:26-30.
34. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145:1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802135>
35. Ni S, Wang X, Cheng X. The comparison of placental abruption coupled with and without preeclampsia and/or intrauterine growth restriction in singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(9):1395-400. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1637850>
36. Chumanova OV. Sluchay tyazholyoy preeklampsii, oslozhnyonnoy razvitiem prezhdevremennoy otsloyki normal'no raspolozhennoy platsenty i dvukhstoronney otsloykoy setchatki [A case of severe preeclampsia complicated by the development of premature detachment of a normally located placenta and bilateral retinal detachment]. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2019;8-2:60-3.
37. Saule O, Shakhnaza T, Nurila A, Aidana B, Asem M, Lyyazat N, i dr. Statisticheskyy analiz prichin prezhdevremennoy otsloyki normal'no raspolozhennoy platsenty [Statistical analysis of the causes of premature detachment of normally located placenta]. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. 2017;12-8:54-8.
38. Popova-Petrosyan EV, Dovgan AA, Gaydareva EK, Dovgan MA. Prezhdevremennaya otsloyka normal'no raspolozhennoy platsenty [Premature detachment of a normally located placenta]. *Tavricheskyy meditsinskiy i biologicheskyy vestnik*. 2023;26(1):36-9. <https://doi.org/10.29039/2070-8092-2023-26-1-36-39>
39. Milyaeva NM, Kovalyov VV, Kulikov AV, Bagiyants VA. Progressiruyushchaya otsloyka normal'no raspolozhennoy platsenty: klinicheskoe nablyudenie nestoyavshiesya materinskoy smerti pri massivnoy krvopotere [Progressive detachment of a normally located placenta: A clinical observation of a failed maternal death with massive blood loss]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2023;22(1):78-84. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-78-84>
40. Mastrolia SA, Baumfeld Y, HersHKovitz R, Loverro G, Di Naro E, Yohai D, et al. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical insufficiency: A retrospective population based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(22):2705-10. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1261396>
41. Takami M, Aoki S, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. A classification of congenital uterine anomalies predicting pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(7):691-7. <https://doi.org/10.1111/aogs.12400>
42. Huang K, Yan J, Li X, Lin X, Zhang Q, Luo J, et al. A risk factor analysis and prediction model of placental abruption. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(11):13023-31.
43. Nkwabong E, Tchomguie Moussi OS, Fouedjio J. Risk factors for placental abruption. *Trop Doct*. 2022;49:475522116716. <https://doi.org/10.1177/0049475522116716>
44. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(5):483-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.238>
45. Rudakova IS, Shifman EM, Tikhova GP. Faktory riska prezhdevremennoy otsloyki platsenty: retrospektivnoe observatsionnoe sravnitel'noe issledovanie [Risk factors for placental abruption: A retrospective observational comparative study]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegiryova*. 2022;9(3):153-61. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-153-161>
46. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: A systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935-57. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599149>
47. Grebneva OS, Zilber MYu, Volkova AA. Diskussionnye voprosy patogeneza prezhdevremennoy otsloyki platsenty (literaturnyy obzor) [Controversial issues of the pathogenesis of premature placental abruption (literature review)]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016;2:33-42.
48. Boisramé T, Sananès N, Fritz G, Boudier E, Aissi G, Favre R, Langer B. Placental abruption: Risk factors, management and maternal-fetal prognosis. Cohort study over 10 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:100-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.026>
49. Petersen SH, Bergh C, Gissler M, Asvold BO, Romundstad LB, Tiitinen A, et al. Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):226.e1-226.e19. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.030>
50. Nadeev AP, Karpov MA, Kostina LYu, Pozdnyakova SV. Issledovanie amputirovannykh (ekstirpirovannykh) matok i posledov: analiz prichin i morfologicheskaya kharakteristika [Examination of amputated (extirpated) uterus and placenta: Analysis of causes and morphological characteristics]. *Sibirskiy meditsinskiy vestnik*. 2020;4:30-5.

51. Самойленко ЮВ, Фомина ИВ. Обзор случая полной отслойки нормально расположенной плаценты и антенатальной гибели плода на фоне тяжёлой преэклампсии и HELLP-синдрома. *Молодёжный инновационный вестник*. 2019;8(2):152-3.
52. Негматуллаева МН. Лечение геморрагического шока при акушерских кровотечениях. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2022;1:36-8.
53. Можейко ЛФ, Марковская ТВ, Коршикова РЛ, Дядичкина ОВ, Федотова ЭВ, Стасевич СМ. Матка Кувелера: возможность сохранения репродуктивного органа (клинический случай). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2020;10(4):518-24.
54. Марковская ТВ. ДВС-синдром в акушерско-гинекологической практике. *Медицинские новости*. 2019;6:3-10.
55. Исаков СС, Сейдуллаева ЛА, Есжанова АА, Разумова РР, Халмуратова КЖ. Современные факторы риска акушерских кровотечений. *АМЖ*. 2020;105(3):184-9.
56. Камилова МЯ, Аминзода НЗ. Особенности диагностики и лечения акушерских кровотечений, сопровождающихся коагулопатией. *Вестник Авиценны*. 2020;22(1):120-6. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-1-120-126>
57. Waters JH, Bonnet MP. When and how should I transfuse during obstetric hemorrhage? *Int J Obstet Anesth*. 2021;46:102973. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2021.102973>
51. Samoylenko YuV, Fomina IV. Obzor sluchaya polnoy otsloyki normal'no raspolozhennoy platsenty i antenatal'noy gibeli ploda na fone tyazhyoloy preeklampsii i HELLP-sindroma [Review of a case of complete detachment of a normally located placenta and antenatal fetal death in the presence of severe preeclampsia and HELLP syndrome]. *Molodyozhnyy innovatsionnyy vestnik*. 2019;8(2):152-3.
52. Negmatullaeva MN. Lechenie gemorragicheskogo shoka pri akusherskikh krvotecheniyakh [Treatment of hemorrhagic shock in obstetric bleeding]. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. 2022;1:36-8.
53. Mozheyko LF, Markovskaya TV, Korshikova RL, Dyadichkina OV, Fedotova EV, Stasevich SM. Matka Kyuvelera: vozmozhnost' sokhraneniya reproduktivnogo organa (klinicheskiy sluchay) [Kuveller's uterus: The possibility of preserving the reproductive organ (clinical case)]. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2020;10(4):518-24.
54. Markovskaya TV. DVS-sindrom v akushersko-ginekologicheskoy praktike [DIC-syndrome in obstetric-gynecological practice]. *Meditsinskie novosti*. 2019;6:3-10.
55. Isakov SS, Seydullaeva LA, Eszhanova AA, Razumova RR, Khalmuratova KZh. Sovremennyye faktory riska akusherskikh krvotecheniy [Modern risk factors for obstetric bleeding]. *AMZh*. 2020;105(3):184-9.
56. Kamilova MYa, Aminzoda NZ. Osobennosti diagnostiki i lecheniya akusherskikh krvotecheniy, soprovozhdayushchikhsya koagulopatiy [Features of diagnosis and treatment of obstetric bleeding accompanied by coagulopathy]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(1):120-6. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-1-120-126>
57. Waters JH, Bonnet MP. When and how should I transfuse during obstetric hemorrhage? *Int J Obstet Anesth*. 2021;46:102973. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2021.102973>



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Зумрат Джамшедовна, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0001-8276-8678

E-mail: zumrat.9595@mail.ru

Додхоева Мунаввара Файзуллоевна, академик НАНТ, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Researcher ID: AAC-4784-2019

ORCID ID: 0000-0001-9373-4318

SPIN-код: 9749-6174

Author ID: 313026

E-mail: dodkho2008@mail.ru

Сайдалиева Дилафруз Аловуддиновна, PhD докторант кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

ORCID ID: 0000-0002-4979-7896

E-mail: dilaksaidali@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует



AUTHORS' INFORMATION

Salimova Zumrat Dzhamshedovna, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-8276-8678

E-mail: zumrat.9595@mail.ru

Dodkhoeva Munavvara Fayzulloevna, Academician of NAST, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

Researcher ID: AAC-4784-2019

ORCID ID: 0000-0001-9373-4318

SPIN-код: 9749-6174

Author ID: 313026

E-mail: dodkho2008@mail.ru

Saydalieva Dilafruz Alovuddinovna, PhD Student of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4979-7896

E-mail: dilaksaidali@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Додхоева Мунаввара Файзуллоевна**

академик НАНТ, доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный
медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139

Тел.: +992 (918) 612606

E-mail: dodkho2008@mail.ru

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**Dodkhoeva Munavvara Fayzulloevna**

Academician of NAST, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of
the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Med-
ical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139

Tel.: +992 (918) 612606

E-mail: dodkho2008@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: СЗД, ДМФ, СДА

Сбор материала: СЗД, ДМФ, СДА

Анализ полученных данных: СЗД, ДМФ, СДА

Подготовка текста: СЗД, СДА

Редактирование: ДМФ

Общая ответственность: ДМФ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SZD, DMF, SDA

Data collection: SZD, DMF, SDA

Analysis and interpretation: SZD, DMF, SDA

Writing the article: SZD, SDA

Critical revision of the article: DMF

Overall responsibility: DMF

Поступила 12.04.23

Принята в печать 23.11.23

Submitted 12.04.23

Accepted 23.11.23

АКТИНИЧЕСКИЙ КЕРАТОЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АКТУАЛЬНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

А.А. СЫДИКОВ¹, Г.Б. ПЯГАЙ², О.Г. ПЯГАЙ³

¹ Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Республика Узбекистан

² Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Кожно-венерологический диспансер № 9, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье приводится обзор литературных данных по эпидемиологии актинического кератоза (АК), патогенезу заболевания, сложности клинической дифференциации АК от плоскоклеточного рака кожи (ПКРК). Показаны различные точки зрения авторов по поводу прогноза развития заболевания и его гистологического сродства с ПКРК, что определяет важность проблемы ранней диагностики процесса трансформации. В качестве ранних диагностических тестов, позволяющих определить процесс малигнизации на ранних этапах, исследователи предлагают различные маркеры, такие как p16, p53, p63 и др. Авторы обосновывают это наличием мутаций генов, экспрессирующих данные белки, что непосредственно отражается на патогенезе заболевания. Другая группа авторов, учитывая значительную роль воспалительного процесса в патогенезе АК, предлагает определять уровень различных цитокинов, тем самым подчёркивая определяющую роль УФ-излучения в запуске всего патогенетического каскада развития АК. При этом большинством авторов признаётся роль различных белков в качестве ранних иммуногистохимических (ИГХ) маркеров неблагоприятного сценария болезни. Описаны патогенетические механизмы воздействия маркеров p16, p53, p63, Bcl-2 и др. На данном этапе ведутся исследовательские работы по определению новых маркеров, таких как claudin, T-Cadherin и др. Несмотря на полученные результаты, поиск ранних маркеров малигнизации продолжается, и определены его перспективные направления. В августе 2023 г. был проведён поиск в базе данных PubMed Clinical Queries по ключевым терминам «actinic keratosis», «pathogenesis of actinic keratosis», «progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma». Стратегия поиска включала все клинические испытания, обсервационные исследования, сообщения о случаях и обзоры литературы, опубликованные за последние 10 лет. Исключения составили сообщения из источников без рецензирования (учебные и методические пособия, рекомендации и сборники конференций). Информация, полученная в результате поиска, была использована при составлении данной статьи.

Ключевые слова: актинический кератоз, патогенез, клинические формы, ранние диагностические маркеры, прогрессирование, плоскоклеточный рак, предраковые заболевания кожи.

Для цитирования: Сыдилов АА, Пягай ГБ, Пягай ОГ. Актинический кератоз, современные данные о патогенезе заболевания и актуальность ранней диагностики. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):541-52. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-541-552>

CURRENT VIEWS ON THE PATHOGENESIS AND EARLY DIAGNOSIS OF ACTINIC KERATOSIS

A.A. SYDIKOV¹, G.B. PYAGAY², O.G. PYAGAY³

¹ Fergana Medical Institute of Public Health, Fergana, Republic of Uzbekistan

² Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Dermatology and Venereology Dispensary № 9, St. Petersburg, Russian Federation

The article provides an overview of the epidemiology and pathogenesis of actinic keratosis (AK) and its clinical differentiation from cutaneous squamous cell carcinoma (SCC). The authors present varying perspectives on the prognosis of the disease's development and its pathogenetic link to SCC, highlighting the significance of early diagnosis of the malignant transformation. Researchers suggest several markers, such as p16, p53, and p63, to identify the malignant transition in its early stages. The authors support their hypothesis by offering that mutations in genes that express these proteins directly impact the progression of the disease. Another group of authors, recognizing the significant role of inflammation in the pathogenesis of AK, suggest determining the level of various cytokines, emphasizing the essential role of UV radiation in triggering the entire pathogenetic cascade of AK development. Meanwhile, most authors acknowledge that various proteins act as early immunohistochemical (IHC) markers of an unfavorable disease prognosis. They describe the pathogenetic mechanisms of the effect of markers such as p16, p53, p63, and Bcl-2. Research is underway to identify new markers, such as claudin and T-cadherin. In August 2023, a search was conducted on the PubMed Clinical Queries database using keywords such as "actinic keratosis", "pathogenesis of actinic keratosis", and "progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma" to look for early markers of malignancy. The search strategy included clinical trials, observational studies, case reports, and literature reviews published in the last decade. However, sources without peer review, such as educational and methodological guidelines, recommendations, and conference proceedings, were excluded. The information obtained through this search was used to compile this article, and promising directions for the search for early malignancy markers were identified.

Keywords: Actinic keratosis, pathogenesis, clinical forms, early diagnostic markers, progression, squamous cell carcinoma, precancerous skin diseases.

For citation: Sydikov AA, Pyagay GB, Pyagay OG. Aktinicheskiy keratoz, sovremennyye dannyye o patogeneze zabolevaniya i aktual'nost' ranney diagnostiki [Current views on the pathogenesis and early diagnosis of actinic keratosis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):541-52. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-541-552>

ВВЕДЕНИЕ

Рост онкологических заболеваний во всём мире является одной из актуальнейших проблем современной медицины, а онкологическая патология кожи у человека составляет значительный удельный вес в структуре заболеваемости, уступая лишь раку груди и матки у женщин [1]. Проблема профилактики данных заболеваний тесно связана с глубоким пониманием патогенеза онкологических заболеваний, онкологической настороженности, включающей раннее выявление предраковых состояний, своевременного лечения с целью профилактики малигнизации. Предраковые состояния кожи в большинстве случаев возникают на открытых участках кожи, подверженной длительному солнечному воздействию. Частота вышеуказанных заболеваний составляет от 10 до 15%, а их диагностика, особенно на ранних стадиях, является большой проблемой [2]. В лечебные учреждения пациенты с такими нозологическими единицами зачастую обращаются уже в запущенных стадиях. Последнее связано с тем, что многие предраковые и раковые заболевания очень сходны с воспалительными дерматозами, как по течению, так и по клиническим проявлениям. В итоге, поздняя диагностика приводит к развитию осложнений, росту неоперабельных опухолей и обезображиванию тела даже при успешном лечении. В дерматоонкологии наиболее частым и актуальным предраковым заболеванием является АК, который некоторые учёные относят к облигатной группе предраковых заболеваний [3].

АК (солнечный кератоз) является кератотическим и эритематозным поражением, возникающим на коже взрослого человека, подверженного хроническому воздействию света [2-4]. АК ранее считался предраковым поражением с низким индивидуальным потенциалом озлокачествления и возможностью спонтанной регрессии. Однако, учитывая появление АК на хронически повреждённой солнцем коже, близость АК и ПКРК, гистологическое и молекулярное сходство между ними, продолжают дебаты относительно того, являются ли они отдельными, но развивающимися в тандеме патологиями, или один ведёт непосредственно к другому. В одном проспективном фотографическом мониторинге – исследовании в течение 5 лет – оказалось, что 65% случаев ПКРК возникли на месте ранее документированных АК [3].

Прогрессирование АК в инвазивный ПКРК, по данным различных авторов, происходит от 0 до 0,53% на одно поражение АК в год [4, 5]. В работе американских учёных выявлено, что у 0,6% пациентов ПКРК развивается на месте очага АК в течение первого года и в 2,57% случаях – в течение 4 лет, соответственно [5]. Математические модели, полученные из исследования, проведённого Marks R et al ещё в 80-х годах прошлого века, показывают, что при наличии у человека в среднем 7 очагов АК, вероятность развития ПКРК в течение 10 лет составляет примерно 10% [5]. Одно исследование, посвящённое оценке частоты рецидивов АК, выявило возобновление заболевания у 57% очагов поражения. Данный факт свидетельствует, что АК без адекватного лечения является динамическим хроническим состоянием с относительно низкой вероятностью спонтанной полной регрессии. Учитывая риск прогрессирования в инвазивный ПКРК и отсутствие точных прогностических способов определения повреждений, необратимых риску прогрессирования, становится очевидным необходимость адекватного лечения АК и путей канцерогенеза [6].

Эпидемиологические данные демонстрируют высокую частоту встречаемости АК в популяциях с преобладанием 1-3 фототипа кожи и увеличение случаев АК в последние десятилетия в мировой клинической практике. Во всём мире АК перерождается

INTRODUCTION

Cancer is one of the most pressing problems in modern medicine, and skin cancer is a significant contributor to morbidity rates, ranking second only to breast and uterine cancer in women [1]. Preventing diseases related to cancer is intertwined with a thorough comprehension of carcinogenesis and a high index of suspicion for cancer, including early detection of precancerous conditions and treating them promptly to prevent malignant transformation. In most cases, precancerous cutaneous conditions appear in the sun-exposed areas, particularly in older individuals who have experienced decades of sun. The incidence rate of these diseases ranges from 10 to 15%, and their diagnosis, particularly in the early stages, poses a significant challenge [2]. Patients with neoplastic diseases often seek medical care in advanced stages. Patient delays in seeking medical help are mainly because many precancerous and cancerous diseases closely resemble inflammatory dermatoses in terms of clinical presentation. Consequently, delayed diagnosis leads to complications such as tumor unresectability and body disfigurement, even with successful treatment. Among the most common and critical precancerous diseases in dermatologic oncology is AK, which some scientists classify as obligatory precancerous lesions [3].

AK, also known as solar keratosis, is a keratotic and erythematous lesion on the skin of adults chronically exposed to sunlight [2-4]. AK was once considered a premalignant lesion with low individual potential for invasive malignancy and potential for spontaneous regression. However, due to the development of AK in chronically sun-damaged skin and the potential progression of AK to SCC with histological and molecular similarities between them, there is an ongoing debate about whether they are separate lesions that develop concurrently or if one leads directly to the other. In a photographic monitoring study over 5 years, 65% of SCC cases were found to have arisen at the site of previously documented AK [3].

The risk of progression from AK to invasive SCC ranges from 0 to 0.53% per lesion per year, according to various studies [4, 5]. Marks R et al (1988) suggest that SCC develops at the site of the AC lesion in 0.6% of patients within the first year and 2.57% of cases within four years. The mathematical models derived from research conducted by the authors in the 1980s show that if a person has an average of 7 lesions of AK, they have approximately a 10% chance of developing SCC within 10 years [5]. A study conducted to assess the recurrence rate of AK found that nearly 57% of the lesions experienced a recurrence of the disease. The recurrence rate indicates that AK if left untreated, is a persistent chronic condition unlikely to regress entirely. In the absence of accurate prognostic methods for identifying lesions at risk of progression, and given the potential risk of progression to invasive SCC, it is imperative to provide adequate treatment for AK and field carcinogenesis [6].

There has been a rise in cases of AK in recent years, particularly within populations with Fitzpatrick skin type I-III. AK has become the most common carcinoma *in situ* in humans worldwide. Many factors increase the risk of AK, including age, gender, and cumulative exposure to UV radiation. Patients with AK often have specific physical characteristics such as dermatoheliosis, freckles, wrinkles, and solar lentigo. Other factors that increase the risk of AK include geographical location close to the equator and at higher altitudes, frequent sun exposure, sensitive skin, cases of sunburn in childhood, certain genetic disorders such as xeroderma

ется в самую частую карциному у человека *in situ*. Помимо пола и возраста, изучаются и другие факторы риска, связанные с кумулятивным воздействием ультрафиолетового (УФ) облучения. У больного АК часто отмечаются характерные признаки: дерматогелиоз, веснушки, морщины и солнечное лентиго. Географические факторы (высота и широта), увеличенные временные периоды нахождения на солнце (поездки в жаркие страны, мода на «загар»), чувствительная кожа, случаи частых солнечных ожогов в детстве, особенности фототипа индивидуума, генетические нарушения (пигментная ксеродерма), а также иммунодефицит благоприятствуют развитию АК. Половые различия в профессиональном плане воздействия УФ облучения объясняют большую распространённость АК у мужчин, чем у женщин, в особенности у молодых людей [7].

Классификацию предзлокачественных и злокачественных заболеваний можно разделить на две категории. Первая – клиническая, характеризующая клиническую картину, которую врач наблюдает визуально, и вторая – гистологическая, после проведения диагностической биопсии. Как мы уже описывали, АК интересен тем, что он стоит на пороге злокачественности, а ряд авторов даже рассматривает его как начальную стадию ПКРК [7, 8].

В зависимости от клинической картины заболевания АК классифицируется на следующие формы: гиперкератотический, атрофический, кожный рог, веррукозный, пигментированный, лихеноидный. При этом чётких клинических границ между АК и ПКРК нет, что свидетельствует о сложностях их диагностирования [9].

В недавнем исследовании, проведённом немецкими учёными Schmitz L et al (2016), при изучении больных АК выяснено, что из 892 случаев только у 53,8% людей заболевание соответствовало как клинической классификации E.A. Olsen, так и гистологической классификации Røbert-Huber, и самое интересное, что между этими классификациями не было значительной корреляции [10].

АК в основном вызван неионизирующим излучением, в результате хронического воздействия УФ-излучения преимущественно на кожу головы и тыльную сторону рук у светлокожих людей. Разъяснение потенциального влияния солнечного света на молекулярно-генетические данные, а также на УФ-В-специфичные мутации p53 приводилось в работе Ziegler A et al ещё в конце прошлого столетия [11]. Существует высокая распространённость АК среди тех, кто страдает от хронической иммуносупрессии, особенно это касается реципиентов с пересаженными органами, а также и пациентов, длительное время получающих лечение иммуносупрессантами, при воспалительных заболеваниях кишечника, например при болезни Крона. Другими возможными факторами риска являются воздействие мышьяка и частое посещение солярия. Говоря о провоцирующих факторах АК, нельзя забывать о применении псоралена при лечении хронических дерматозов, рентгеновские лучи или радиоизотопные методы терапии при онкопатологии [12].

В то время как УФ-А (320-400 нм) инициирует фотоокислительный стресс, способствуя появлению характерных мутаций ДНК, спектр УФ-В-облучения (290-320 нм) непосредственно индуцирует образование димера циклобутана (тимина) в ДНК и РНК. В случае отсутствия соответствующих механизмов репарации данные изменения ДНК инициируют ряд мутаций кератиноцитов, способствующих развитию и прогрессированию АК [13].

Ассоциация между кожными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) и канцерогенезом кожи хорошо известна с 1978 г. на примере пациентов с верруциформной эпидермодисплазией [14]. По мнению Barr BB et al, вирусы папилломы человека играют

pigmentosum, and immunodeficiency. Men are more likely than women to develop AK, particularly at a young age, due to differences in occupational UV exposure [7].

Premalignant and malignant diseases can be classified into clinical and morphological categories. The clinical assessment is based on objective observations, while the morphological evaluation is based on a diagnostic biopsy. AK is of particular interest as AK and SCC represent the same disease process at different stages of evolution, and some experts even regard it as the initial stage of SCC [7, 8].

AK can be classified into different forms depending on the clinical picture of the disease. These forms include hyperkeratotic, atrophic, cutaneous horn, verrucous, pigmented, and lichenoid. It is important to note that no clear clinical boundaries between AK and SCC make their diagnosis difficult [9].

According to a recent study by Schmitz L et al (2016) on patients with AK, only 53.8% of the 892 cases had the disease consistent with the Olsen clinical classification scheme and the Roewert-Huber histological classification system. Interestingly, no significant correlation was found between these classifications [10].

AK is mainly caused by non-ionizing radiation, which results from chronic exposure to UV radiation. This exposure is more common on the scalp and back of the hands in fair-skinned individuals. The potential impact of sunlight at the molecular and genetic levels and UVB-specific p53 mutations was explained in a study conducted by Ziegler A and colleagues in the late 20th century [11]. AK has a high prevalence among individuals with chronic immunosuppression, particularly among organ transplant recipients and those who receive long-term immunosuppressant treatment for inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease. Other potential risk factors include consistent exposure to arsenic and frequent use of tanning beds. When discussing the factors that trigger AK, it is essential to consider using psoralen to treat chronic dermatoses and X-ray or radioisotope therapy in cancer treatment [12].

UV-A radiation (320-400 nm) causes photo-oxidative stress, which leads to the development of characteristic DNA mutations. On the other hand, UV-B radiation (290-320 nm) directly triggers the formation of cyclobutane (thymine) dimer in DNA and RNA. If the appropriate repair mechanisms are impaired, these DNA changes can result in several keratinocyte mutations that contribute to the development and progression of AK [13].

The link between different types of human papillomavirus (HPV) and skin cancer has been established since 1978 in patients with epidermodysplasia verruciformis [14]. According to Barr BB et al (1989), HPV can play a significant role in causing AK [15]. Cutaneous HPV types and, in rare cases, genital HPV types have been found in AK [16]. Studies have shown that the viral protein E6, found in cutaneous HPV, can have oncogenic effects. The oncogenic effects are associated with E6 interacting with the proapoptotic buck protein, which inhibits apoptosis. Another study found that although HPV presence in skin cells was low, it potentiated the effects of other risk factors such as sun exposure, light skin, and old age in the development of AK [17].

AK can occur as a single lesion or form a field of cancerization in sun-exposed areas. Interestingly, approximately ten sub-clinical lesions develop in this field for every visible focus of AK. This phenomenon is often noticed on the forehead or the back of the hand. After genetic alternations occur, the cell forms a clonal unit, giving rise to new dysplastic cell clones. These dysplastic

важную роль канцерогенов в этиопатогенезе АК [15]. При АК были обнаружены кожные типы и, редко, генитальные типы ВПЧ [16]. Онкогенные эффекты были детально описаны для вирусного белка Е6 при кожных ВПЧ, суть которых сводится к взаимодействию Е6 с проапоптотическим бак-белком, что приводит к ингибированию апоптоза. Исследование взаимосвязи между воздействием солнца, ВПЧ и развитием АК выявило, что несмотря на то, что присутствие ВПЧ в ДНК клеток кожи было небольшим, ВПЧ-инфекция потенцирует эффекты от выявленных факторов риска, таких как долгое пребывание на солнце, светлая кожа, пожилой возраст [17].

АК может возникать как единичное поражение или образовывать «поле канцеризации» на участках, подверженных воздействию солнца. Интересный факт: на один видимый очаг АК приходится около десяти субклинических очагов, которые и образуют это поле. Особенно часто это явление можно заметить на коже лба или тыльной стороны кисти. После возникновения генетических изменений клетка первоначально образует клональную единицу и даёт начало новым клонам диспластических клеток. Эти диспластические клетки формируют очаг, который может образоваться в короткие сроки после первоначального генетического изменения или проявиться годы спустя. В первую очередь, следует обращать внимание на горизонтальное расширение диспластического поля, которое является следующим шагом к злокачественной опухоли. Возникновение полей канцеризации видно почти на всех эпителиальных поверхностях, включая, например, лёгкое, шейку матки, грудь и толстую кишку [18].

Современные представления об этиопатогенезе АК затронуло такие объективные исследования, как молекулярная генетика. Взаимосвязь АК и ПКРК чётко проявляется в связанных с раком молекулярных изменениях, где обнаруживаются сходные мутации как при АК, так и при ПКРК. Это генетическое родство поддерживает злокачественную сущность АК с момента её возникновения. Исследования определили высокую частоту мутаций гена-супрессора опухолей p53 и повышенную экспрессию теломеразы трансформированных кератиноцитов [19].

Патогенез АК можно разделить на три категории. Первая – активация провоспалительных медиаторов воспаления, вторая – подавление проапоптотических белков и третья – прямое повреждение ДНК кератиноцитов [18].

Воспалительный процесс индуцируется продукцией арахидоновой кислоты, провоспалительных цитокинов с одновременной активацией тучных клеток, ингибирующего фактора миграции макрофагов. Последствиями активации этих медиаторов является перекисное окисление липидов, увеличение уровня Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса в очагах АК, повышение p53 и Bcl-2, уменьшение Fas (CD 95) и Fas-лиганда, являющихся важными исходными факторами апоптоза клеток, мутировавших под воздействием УФ [20]. В поражениях, которые прогрессировали до ПКРК наблюдается отчётливая связь между воспалением и развитием АК. В таких случаях АК, прежде чем стать инвазивным, проходит воспалительную фазу. Эффективность противовоспалительной терапии при лечении АК наглядно подтверждает данный факт [18, 19].

Чрезмерное воздействие УФ-излучения и окислительный стресс также имеют значение в процессе канцерогенеза. Результатом его является выработка активных форм кислорода, приводящая к перекисному окислению липидов с последующим разрушением клеток и изменением геномной и митохондриальной ДНК [19]. Изменения в пути трансдукции происходят в результате фосфорилирования мембранной тирозинкиназы, а также изменений в эпидермальном факторе роста, в RAS и RAF. Кроме того,

cells form lesions that may develop shortly after the initial genetic change or appear years later. At first, it's essential to pay attention to the horizontal expansion of the dysplastic field, which is the next step toward a malignant tumor. The occurrence of fields of cancerization is visible on almost all epithelial surfaces, such as the lung, cervix, breast, and colon [18].

Studies on the molecular genetics of AK reflect current views on its etiopathogenesis. The relationship between AK and SCC is evidenced by cancer-associated molecular alterations, where similar mutations are found in both AK and SCC. This genetic affinity maintains the malignant nature of AK from its onset. Studies have identified a high frequency of p53 tumor suppressor gene mutations and increased telomerase expression in transformed keratinocytes [19].

The pathogenesis of AK can be divided into three categories. These include the activation of pro-inflammatory mediators of inflammation, the suppression of proapoptotic proteins, and direct damage to the DNA of keratinocytes [18].

The production of arachidonic acid and pro-inflammatory cytokines triggers the inflammatory process. This leads to the simultaneous activation of mast cells, which release an inhibitory factor that prevents macrophage migration. As a result, lipid peroxidation occurs, and there is an increase in the levels of T-lymphocytes and Langerhans cells in AK lesions. Additionally, there is an increase in the expression of p53 and Bcl-2, while the expression of Fas (CD95) and Fas-ligand decreases. These factors play a crucial role in the initial stages of apoptosis (programmed cell death) in cells mutated due to UV radiation exposure [20]. Lesions that progress to SCC have a definite correlation with inflammation and the emergence of AK. In these instances, AK undergoes an inflammatory phase before turning invasive. The efficacy of anti-inflammatory treatment in AK therapy strongly supports this observation [18, 19].

Excessive exposure to UV radiation and oxidative stress contribute to carcinogenesis by producing reactive oxygen species, which leads to lipid peroxidation, cell destruction, and changes in genomic and mitochondrial DNA [19]. Phosphorylation of membrane tyrosine kinase leads to changes in the transduction pathway and epidermal growth factor, RAS, and RAF. Additionally, nuclear factor κ B dissociates from the inhibitory complex B [19]. These changes cause the production of cytokines, including interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), and IL-6, and activate the arachidonic acid pathway. This, in turn, leads to the movement of transcription factors into the cell nuclei and the alteration of gene expression [7, 19].

Impaired apoptosis can result from suppressing, eliminating, or activating apoptotic mediators. Proapoptotic tumor suppressor genes and p53 apoptosis activity also play a role [19, 20]. At the early stage of skin tumors, a mutation of the p53 tumor suppressor gene is induced by UV radiation [21]. A range of genetic abnormalities can trigger the generation of tumor angiogenic phenotype. These abnormalities include the activation of oncogenes and increased functioning of suppressor genes [22, 23]. Tumor neovascularization increases the likelihood of cancer cells spreading through the circulatory system and forming metastases [23].

Many researchers have studied the use of the apoptosis marker p16 in the diagnosis and prognosis of AK. The tumor suppressor p16 is encoded as CDKN2, and mutations in the p16 gene have been identified as the first gene lesion in the progression from normal skin to SCC. It is worth noting that p16 expression

отмечается диссоциация ядерного фактора кВ из ингибирующего комплекса В [19]. Эти изменения приводят к выработке цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли (ФНО) и IL-6, а также активации пути арахидоновой кислоты. В результате происходит перемещение факторов транскрипции в ядра клеток и изменение экспрессии генов [7, 19].

Нарушение апоптоза происходит в результате подавления, устранения или активации апоптотических медиаторов, таких как p16 и CD95, связанных с ФНО, и проапоптотических генов-супрессоров опухоли p53 [19, 20]. Так, на ранней стадии опухолей кожи возникает индуцированная УФ-излучением мутация гена-супрессора опухоли p53 [21]. Ряд генетических отклонений, лежащих в основе малигнизации, к примеру активация онкогенов и повышенное функционирование генов-супрессоров, может запустить процесс переключения – трансформацию клеток опухоли в ангиогенный фенотип [22, 23]. Вместе с этим, неопластические сосуды увеличивают вероятность метастатического распространения раковых клеток по кровеносной системе [23].

В диагностике и прогнозе АК многими авторами изучался маркер апоптоза p16. Супрессор опухоли p16 кодируется как CDKN2. Мутации гена p16 обнаружены при АК, как первое идентифицируемое повреждение гена в процессе прогрессии от нормальной кожи до ПКРК. Следует отметить, что экспрессия p16 более выражена в очагах поражения после УФ-облучения культивируемых меланоцитов [24]. Это увеличение может быть связано с мутацией в гене CDKN2A и экспрессией белка p16INK4a. Кроме того, отмечено, что УФ-излучение индуцирует экспрессию p16 в нормальных клетках многослойного плоского эпителия [25]. Увеличение p16 может рассматриваться как защитный механизм для предотвращения распространения аномальных клеток, поврежденных УФ-излучением [26].

Было сделано предположение, что возможна заметная разница в экспрессии p16 между нормальной кожей, АК, ПКРК *in situ* и инвазивным ПКРК. Установлено, что повышенная экспрессия p16 наблюдается больше в ПКРК *in situ*. Авторы обращают внимание на то, что в биоптатах кожи АК повышенная экспрессия p16 наблюдается в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса, а в большинстве случаев ПКРК *in situ* – избыточная экспрессия во всей толщине эпидермиса [24].

Опухолевый белок p63 (p63) является фактором транскрипции семейства генов p53, участвующим в дифференцировке нескольких тканей, включая многослойный плоский эпителий. p63 выступает опухолевым супрессором, который, вероятно, играет роль в развитии ПКРК и, возможно, предраковых и доброкачественных опухолей кожи. Иммуногистохимически маркер p63 широко используется для классификации опухолей, но опубликованные данные о его экспрессии при раке противоречивы. Белок p63 в норме отчетливо окрашивается в базальных клетках эпидермиса. Несколько исследовательских групп продемонстрировали высокую экспрессию p63 в базальном слое кожи, пораженной АК, хотя процент p63-позитивных клеток был ниже, чем при ПКРК. В ряде работ авторов наблюдается высокая экспрессия p63 в биоптатах кожи больных ПКРК [27].

По данным Abbas O et al, экспрессия белка p63 сохраняется по мере прогрессирования болезни при АК в 90% случаев, плоскоклеточном раке *in situ* – в 87%, бовеноидном папулезе – в 60% и плоскоклеточном раке – в 100%, соответственно, без статистически значимых различий данных болезнью [28]. Схожая работа также представлена в статье Moses MA et al, где утверждается важная роль белка p63 в дифференцировке клеток и онкогенезе опухолей кожи [29].

is more significant in lesions subject to UV irradiation of cultured melanocytes [24]. The increase may be due to a mutation in the CDKN2A gene, which causes the expression of the p16INK4a protein. In addition, it is noted that normal stratified squamous epithelial cells produce more p16 protein when exposed to UV radiation. [25]. An increase in p 16 may be considered a protective mechanism to prevent the proliferation of abnormal cells damaged by UV radiation [26].

It has been suggested that there may be a noticeable difference in p16 expression between normal skin, AK, and SCC *in situ* and invasive SCC. It has been established that increased expression of p16 is observed more in SCC. Research suggests that there may be a significant difference in the expression of p16 between normal skin, AK, and SCC *in situ* and invasive SCC. It has been established that there is a greater expression of p16 in SCC *in situ*. The authors note that in skin biopsies of AC, increased expression of p16 is observed in the basal and suprabasal layers of the epidermis. In most cases of SCC *in situ*, there is an overexpression of p16 throughout the entire epidermis thickness [24].

Tumor protein p63, typically referred to as p63, is a transcription factor that belongs to the p53 gene family. It is vital in differentiating various tissues, including stratified squamous epithelium. As a tumor suppressor, p63 is believed to be involved in developing SCC and potentially in precancerous and benign skin tumors. The p63 protein is usually found in the basal cells of the epidermis, and it is widely used as an immunohistochemical marker to classify tumors. However, the published data on its expression in cancer are inconsistent. Several research groups have reported high p63 expression in the basal layer of skin in AK, although the percentage of p63-positive cells was lower than that in SCC. In several studies, increased expression of p63 was observed in skin biopsies of patients diagnosed with SCC [27].

Abbas O et al (2011) reported that the expression of p63 protein remains constant in 90% of AK cases, 87% of squamous cell carcinoma *in situ* cases, 60% of bowenoid papulosis cases, and 100% of squamous cell carcinoma cases. There are no significant differences in the expression of p63 protein between these diseases [29]. Moses MA et al (2019) also highlight the crucial role of the p63 protein in cell differentiation and skin tumor oncogenesis [30].

There are multiple biomarkers of apoptosis, one of which is the p53 protein. P53 is the most commonly mutated tumor suppressor gene and contributes to the development of cancers such as basal cell carcinoma (BCC) and SCC. The p53 protein functions through two main pathways: firstly, it activates p21, which inhibits cyclin-dependent kinases (CDK), leading to cell cycle arrest, and secondly, it activates PUMA, which inhibits Bcl-2, an inhibitor of apoptosis, resulting in cell death. Additionally, the CDKN2N gene, when mutated, increases the risk of melanoma. This gene activates p16, another CDK inhibitor, and p14ARF, inhibiting Mdm2. Normally, Mdm2 impairs p53, inhibiting Mdm2 can lead to p53 activation and apoptosis [30].

The p21 protein belongs to the tumor suppressor gene family and functions as a CDK. It plays an essential role in cell growth, differentiation, and apoptosis. The protein p21 WAF1/CIP1 is considered a universal inhibitor of cyclin-dependent G1 kinase and can be induced by either a p53-dependent or independent pathway. Its expression is regulated by p53 in response to DNA damage. Once produced, p21 binds with CDK, preventing phosphorylation of its substrates and halting cell cycle progression. This provides the cell with sufficient time to repair its DNA,

Одним из дополнительных биомаркёров апоптоза является белок p53, который представляет собой наиболее часто мутурируемый ген-супрессор опухолевого роста, участвующий в патогенезе канцерогенеза, в частности при базальноклеточном раке кожи (БКРК) и ПКРК. p53 действует через два основных пути: 1) активацию p21 (ингибитора циклин-зависимой киназы – cyclin-dependent kinases, CDK), которая приводит к остановке клеточного цикла, и 2) активацию PUMA, которая ингибирует Bcl-2 (ингибитор апоптоза), тем самым приводя к гибели клеток. CDKN2N – ген, который при мутировании приводит к риску возникновения меланомы, действует через 1) активацию p16 (другого ингибитора CDK) и 2) активацию p14ARF, который ингибирует Mdm2 (который обычно ухудшает p53) [30].

Белок p21 является членом семейства генов-супрессоров опухолей, который действует, как CDK, и необходим для роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Считается, что белок p21 WAF1/CIP1 является универсальным ингибитором циклин-зависимой G1 киназы и индуцируется p53-зависимым или независимым путём. Экспрессия p21 регулируется p53 в ответ на повреждение ДНК. После чего p21 ассоциируется с CDK, предотвращая фосфорилирование его субстратов, и блокирует прогрессию клеточного цикла. Это даёт клетке время для восстановления ДНК, таким образом, предотвращая размножение повреждённого генетического материала. Также сообщается, что p21 уменьшает пролиферацию клеток и активирует блокирование p53 [31].

Следует отметить, что белок p21 не экспрессируется в эпидермисе, но выражен в потовых и сальных железах, эндотелии капилляров, в гладких мышцах по сравнению с новообразованиями кожи [30, 31].

По мнению Tron VA et al, белок p21 участвует в развитии ПКРК. Анализ экспрессии p21 показал положительные результаты для этого маркера в 23 случаях актинического кератоза. Маркер был идентифицирован в единичных кератиноцитах или в их небольших группах, а также в редких клетках в верхних слоях эпидермиса. В литературе другие исследователи сообщали о похожих аспектах. Белок p21 был положительным в АК и при этом наблюдался только в базальном и супрабазальном слоях, а также в верхних отделах шиповатого слоя [32].

Ещё в конце XX века появились сообщения о нарастающей позитивности маркера p21 в высоко и умеренно дифференцированном ПКРК. Экспрессия вышеуказанного маркера наблюдалась в I и II стадиях заболевания. Сходные результаты были получены и в других исследованиях, где авторы нашли гетерогенную позитивность белка p21 в биоптате кожи с плоскоклеточным раком независимо от степени дифференциации. По мнению последних, такой аспект довольно неожидан, потому что белок p21 является известным ингибитором CDK-активности, которая стимулирует прогрессирование клеточного цикла. В результате p21 может быть ранним фактором в плоскоклеточном канцерогенезе без непосредственной связи с прогрессированием в эти злокачественные опухоли [31].

Аналогичные результаты сообщаются в исследовании Brasanac D et al, где отмечается иммуноокрашивание белка p21 CIP1/WAF1 чаще при АК, чем при ПКРК *in situ* ($p=0,001$) и инвазивных поражениях ($p=0,0004$), соответственно. Ассоциация экспрессии p21 с АК и хорошо дифференцированным ПКРК на ранних стадиях предполагает, что экспрессия p21 может быть ранним маркером канцерогенеза, не связанным с прогрессированием в плоскоклеточный рак [33].

Ещё одним маркером, участвующим в процессе апоптоза, является белок Bcl-2. Было показано, что белок Bcl-2 подавляет

тем самым предотвращая повреждённый генетический материал от репликации. It is also known that p21 curbs cell proliferation and activates p53 blockade [31].

It is essential to note that p21 protein is not expressed in the epidermis but is expressed in sweat and sebaceous glands, capillary endothelium, and smooth muscles, as opposed to skin neoplasms but is expressed in sweat and sebaceous glands, capillary endothelium, and smooth muscles compared to skin neoplasms [30, 31].

Tron VA et al (1996) reported that p21 protein plays a crucial role in developing SCC. In their study, 23 cases of AK showed positive results for this marker. The expression of the marker was identified in single keratinocytes or small groups, as well as in rare cells in the upper layers of the epidermis. Other researchers have also reported similar findings. The AC tested positive for the p21 protein, which was observed only in the basal and suprabasal layers, as well as in the upper parts of the stratum spinosum [32].

During the late 20th century, there were increasing reports of the p21 marker's positivity in well- and moderately-differentiated SCC. Researchers found that the expression of this marker was present in stages I and II of the disease. Other studies also confirmed that p21 protein positivity was observed in skin biopsies with SCC, irrespective of the degree of differentiation. This aspect was entirely unexpected, as p21 is known to inhibit CDK activity that stimulates cell cycle progression. Therefore, p21 could be an early factor in squamous cell carcinogenesis without any direct connection to malignancy progression [31].

Brasanac D et al (2016) reported that immunostaining of the protein p21 CIP 1/ WAF 1 was more frequent in AK than in SCC *in situ* ($p=0.001$) and invasive lesions ($p=0.0004$), respectively. The study suggests that the expression of p21 may be an initial marker of carcinogenesis unrelated to the progression to squamous cell carcinoma. This association of p21 expression with AK and well-differentiated early-stage SCC may indicate that p21 expression is a promising early marker candidate for carcinogenesis [33].

The Bcl-2 protein is a marker involved in the process of apoptosis, which is an early sign of carcinogenesis. The protein suppresses apoptosis, and overexpression of it is found in several malignant tumors. Nakagawa K et al (1994) evaluated the IHC expression of the Bcl-2 protein in keratinocyte tumors and inflammatory skin diseases. The study found that the Bcl-2 marker was not observed in psoriasis, contact dermatitis, and seborrheic keratosis. However, the marker was highly expressed in Bowen's disease, AK, BCC, and SCC in 73%, 25%, 67%, and 100% of cases, respectively. The expression of the Bcl-2 marker in the skin biopsy of BCC, Bowen's disease, and SCC was limited to the affected areas only, and the surrounding normal skin did not express it at all. The atrophic form of AK was unresponsive, while the hypertrophic AK tissue reacted weakly with the anti-Bcl-2 antibody [34].

A study was conducted to investigate the role of the T-Cadherin marker in the SCC from AK. The findings suggest that high expression of this marker is observed in the upper layers of the stratum spinosum in skin biopsies for SCC, with partial or complete loss in the basal layer of the epidermis. The study's authors assert that the loss of T-cadherin in individual AK lesions may indicate the potential transformation of AK into aggressive SCC [35].

MUC1, a transmembrane glycoprotein, promotes the progression of some precancerous and malignant lesions. However, its role in skin lesions is not fully understood yet. Immunostaining analysis revealed that MUC1 is present throughout the cell

апоптоз, а избыточная экспрессия белка Bcl-2 обнаруживается в нескольких злокачественных опухолях. Nakagawa K et al провели работу по оценке ИГХ-экспрессии белка Bcl-2 в некоторых кератиноцитарных опухолях и при воспалительных заболеваниях кожи, а также выяснили её роль в развитии заболеваний. По результатам исследования обнаружено, что из 72 замороженных образцов ткани экспрессия маркера Bcl-2 не наблюдалась при псориазе, контактном дерматите и себорейном кератозе. В то же время высокая экспрессия вышеуказанного маркера отмечалась при болезни Боуэна в 73% случаев, АК – 25%, БКРК – 67% и ПКРК – 100% случаев, соответственно. При этом экспрессия маркера Bcl-2 в биоптате кожи БКРК, при болезни Боуэна и ПКРК была ограничена поражёнными участками, а окружающая нормальная кожа вовсе не экспрессировалась. Что касается АК, то атрофическая форма была без реакции, тогда как ткань с гипертрофическим АК слабо реагировала с антителом против Bcl-2 [34].

Большое исследование также проведено по поводу изучения роли маркера T-Cadherin (Т-кадгерин) в развитие ПКРК из АК. Результаты этих исследований показывают, что высокая экспрессия данного маркера наблюдается в биоптатах кожи ПКРК в верхних слоях шиповатого слоя с частичной или полной потерей в базальном слое эпидермиса. Авторы работы убеждённо настаивают на том, что потеря Т-кадгерина в отдельных поражениях АК может указывать на потенциальную трансформацию АК в агрессивный ПКРК [35].

Прогрессированию некоторых предраковых и злокачественных поражений способствует трансмембранный гликопротеин – муцин-1 (MUC1). Тем не менее, его функции в поражениях кожи ещё не до конца ясны. Иммуноокрашивание показало, что MUC1 присутствует на всей клеточной поверхности нескольких атипичных базальных кератиноцитов, ограниченных нижней третью эпидермиса при раке кожи *in situ* (KIN 1). В то время как в KIN 2, где атипичные кератиноциты занимают нижние две трети, MUC1 был локализован на апикальной поверхности некоторых атипичных кератиноцитов. Интересно, что в KIN 3, где атипичные кератиноциты распространяются по всей толщине, MUC1 был локализован на апикальной поверхности и по всей клеточной поверхности многих из этих клеток. Следует отметить, что в биоптате нормальной кожи экспрессия MUC1 не обнаруживается. Предполагают, что экспрессия MUC1 в АК будет индуцирована изменением стратификации и дифференцировки кератиноцитов и связана со степенью дисплазии, а не с толщиной эпидермиса [36].

В связи с тем, что вопрос перехода АК в ПКРК является актуальной проблемой, были также изучены уровень экспрессии и изменение активности маркера claudin-1. В исследовании были зарегистрированы 52 пациента с АК и 17 случаев здоровой ткани. Одновременно проводилась оценка нескольких маркеров, таких как антитела к p53, рецептору витамина D (VDR), claudin-1 и Langerin (CD207). По данным авторов, в биоптатах кожи отмечались солнечный эластоз, экспрессия p53 и экспрессия VDR по сравнению с контрольной здоровой тканью. Экспрессия маркера claudin-1 была более выражена в нормальной здоровой коже контрольной группы и менее выражена при АК, особенно в развитых его стадиях в местах с атипией кератиноцитов. Плотность клеток Лангерганса при тяжёлой форме АК была значительно ниже, чем в коже контрольной группы и при лёгких формах АК. По результатам исследования авторы предполагают, что claudin-1 может быть полезным в диагностике АК высокого риска [37].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) -1, -9 участвуют в деградации коллагена всех типов и компонентов матрикса (эластин, протеогликаны, ламинин). Кроме того, ММП активируют

surface of atypical basal keratinocytes limited to the epidermis's lower third *in situ* skin cancer (KIN 1). In KIN 2, where atypical keratinocytes occupied the lower two-thirds, MUC1 was localized to the apical surface of some atypical keratinocytes. Interestingly, in KIN 3, where atypical keratinocytes are distributed throughout the entire thickness, MUC1 was localized to the apical surface and throughout the cell surface of many of these cells. It is worth noting that MUC1 expression is not detected in normal skin biopsies. It is hypothesized that MUC1 expression in atypical keratinocytes is induced by keratinocyte stratification and differentiation changes and is associated with the degree of dysplasia rather than epidermal thickness [36].

Transitioning from AK to SCC is a pressing issue; therefore, a study was conducted on the expression and changes in the activity of the claudin-1 marker. The study included 52 patients with AK and 17 cases of healthy tissue. Multiple markers were assessed simultaneously, including antibodies to p53, vitamin D receptor (VDR), claudin-1, and Langerin. Solar elastosis, p53 expression, and VDR expression were observed in skin biopsies compared to control healthy tissue. The expression of claudin-1 was more prominent in the healthy skin of the control group and less pronounced in AK, especially in its advanced stages in areas with keratinocyte atypia. The density of Langerhans cells was significantly lower in severe forms of AK than in the skin of the control group and mild forms of AK. The results suggest that claudin-1 may be helpful in the diagnosis of high-risk AK [37].

Matrix metalloproteinases (MMPs) -1 and -9 are enzymes that play a crucial role in breaking down various components of the extracellular matrix, including collagen, elastin, proteoglycans, and laminin. These enzymes are also involved in angiogenesis, which is the formation of new blood vessels in the body. MMPs are activated when the skin is exposed to UV radiation, which triggers the expression of activator protein-1. The oncogenic effect of MMPs is achieved by activating a receptor called PAR-1, which can initiate the development of cancerous cells. Some experts believe increased MMP expression in the skin can lead to increased elastosis, promoting carcinogenesis. This can result in the neoplastic transformation of keratinocytes and the development of angiogenesis, which can invade the surrounding tissues [38].

Two main types of proteins (MMP-1 and MMP-9) are involved in developing human cancers. MMP-1 (also known as collagenase 1) is the primary enzyme responsible for breaking down collagen fibrils of types 1 and 3 and forming aggregates from the broken-down collagen. On the other hand, MMP-9 is implicated in cancer formation by triggering the enzymatic cleavage of the IL-2α receptor, which leads to reduced proliferation of T lymphocytes. Additionally, MMP-9 plays a crucial role in the growth of tumors through the mediation of VEGF-induced angiogenesis. Some researchers suggest that MMP-1 and MMP-9 contribute to tumor growth by facilitating cancer progression, invasion, immune system evasion, and other aspects of carcinogenesis [39].

In a previous study, Tsukifuji R and colleagues detected MMP-1 in 25% of AK cases that transformed into SCC in 16 similar cases [40]. Poswar F et al (2013) analyzed MMP-9 expression in AK, BCC, and SCC. A biopsy specimen of SCC exhibited a marked positivity [41]. Verdolini R et al (2001) found significantly lower MMP-9 expression in AK than in SCC [30].

Based on the results of an IHC test, it has been observed that MMP-1 and MMP-9 expression levels in AK and BCC lesions, as well as in skin with solar elastosis, are closely linked to the chanc-

процессы физиологического и опухолевого ангиогенеза. В результате УФ-облучения происходит экспрессия активатора протеин-1 и активируется образование ММП. Онкологический эффект ММП достигается за счёт активации рецептора (PAR-1), что инициирует неопластическую трансформацию кератиноцитов. Существует мнение, что экспрессия ММП в коже связана с нарастанием степени эластоза. Последняя благоприятствует канцерогенезу, начиная с неопластической трансформации кератиноцитов и развитием ангиогенеза с инвазией в окружающие ткани [38].

Выделяют два основных типа (ММП-1 и ММП-9), участвующих в онкогенезе человека. ММП-1 (коллагеназа 1) – основная протеаза, отвечающая за разрушение коллагеновых фибрилл 1 и 3 типов и агрегацию разрушенного коллагена. ММП-9 участвует в канцерогенезе, активируя протеолитическое расщепление рецептора IL-2α, тем самым снижая пролиферативную способность Т-лимфоцитов. ММП-9 вносит определяющий вклад в опухолевый VEGF-опосредованный ангиогенез. По мнению ряда авторов, ММП-1 и -9 способствуют росту опухолей за счёт опухолевой прогрессии, инвазии, избегания иммунного надзора и других процессов онкогенеза [39].

В ранних публикациях Tsukifuji R et al сообщалось об обнаружении ММП-1 в 25% случаев с трансформацией АК в ПКРК, которая была выявлена при изучении 16 подобных образцов [40]. В работе Poswar F et al по исследованию экспрессии ММП-9 в очагах АК, БКРК и ПКРК определена выраженная реакция последнего в биоптате плоскоклеточным раком кожи [41]. Verdolini R et al определили, что экспрессия ММП-9 значительно ниже при АК по сравнению с ПКРК [30].

Уровень экспрессии ММП-1 и ММП-9, определяемый методом ИГХ, в очагах АК и БКРК, а также в коже с солнечным эластозом, показывает, что высокая экспрессия ММП связана с более высоким риском озлокащивания эпителиальных опухолей кожи и имеет чёткую корреляцию с их способностью к инвазии [43]. Выявление экспрессии ММП-1 и ММП-9 в очагах АК, вероятно, демонстрирует роль ММП в начальных стадиях канцерогенеза в процессе образования солнечного эластоза. Напротив, высокая экспрессия ММП-1 и ММП-9 в БКРК, объясняется злокачественным характером данного новообразования. В то же время, слабая экспрессия ММП в строме опухоли является отражением характера течения базальноклеточных карцином кожи, особенностью которых является местнодеструктирующий рост и очень редко метастазирующих. Общность АК, БКРК и очагов кожи с солнечным эластозом III-IV стадий, проявляющаяся наличием ММП-1 и ММП-9, доказывает роль УФ-индуцированного канцерогенеза, т.к. при этом создаётся способствующее микроокружение. Экспрессия ММП-1 и ММП-9 при АК и БКРК является дополнительным подтверждением роли ММП в способности эпителиальных опухолей к инвазивному процессу в окружающие ткани. Следовательно, ММП являются перспективными субстратами для совершенствования таргетной противоопухолевой терапии [41-43].

В качестве маркера пролиферации клеток можно оценивать пролиферирующий ядерный антиген клетки (PCNA – Proliferating Cell Nuclear Antigen) – ядерный негистоновый белок, необходимый для синтеза ДНК. Спокойные и старые клетки имеют очень низкий уровень мРНК PCNA. Повышение его происходит время фазы G1/S клеточного цикла, т.к. он является вспомогательным белком для альфа-ДНК полимеразы [44]. Следовательно, увеличение экспрессии PCNA может трактоваться в качестве маркера пролиферации клеток, поскольку клетки дольше остаются в фазе G1/S при пролиферации. Кроме того, этот белок играет роль в метаболизме нуклеиновых кислот как компонент механизма репликации и восстановления ДНК [45].

es of malignancy of epithelial skin tumors. Higher levels of MMP expression are associated with a greater risk of invasion [43]. The detection of MMP-1 and MMP-9 expression in AK indicates the role of MMPs in the initial stages of skin cancer development during the formation of solar elastosis. In contrast, the high expression of MMP-1 and MMP-9 in BCC is related to the malignant nature of this tumor. Additionally, the weak expression of MMPs in the tumor stroma reflects the locally destructive growth of cutaneous BCC, which rarely metastasizes. The presence of MMP-1 and MMP-9 in AK, BCC, and skin lesions in the later stages of solar elastosis highlights the role of UV-induced carcinogenesis in creating a conducive microenvironment. The expression of MMP-1 and MMP-9 in AK and BCC tumors further demonstrates the ability of epithelial tumors to invade surrounding tissues. Therefore, MMPs are promising targets for improving targeted antitumor therapies [41-43].

Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) is a nuclear non-histone protein that plays a crucial role in DNA synthesis. It can be used as a cell proliferation marker since its levels increase during the G1/S phase of the cell cycle. PCNA mRNA expression is low in quiescent and senescent cells. It acts as an accessory protein for alpha DNA polymerase during the G1/S phase of the cell cycle [44]. An increase in PCNA expression indicates cell proliferation, extending the time cells spend in the G1/S phase during this process. Moreover, PCNA contributes to nucleic acid metabolism as a crucial element of the DNA replication and repair machinery [45].

A review of available literature highlights the complexity of the pathogenesis of AK. It emphasizes the importance of developing modern diagnostic criteria based on clinical and laboratory studies for early detection of AK. Further research is needed to identify early markers of malignancy in SCC arising from AK. One promising approach is to study the IHC expression of the PCNA marker in histopathology specimens of AK. This can indicate the onset of degeneration, which would help doctors choose appropriate treatment strategies for the disease.

Таким образом, обзор литературы свидетельствует о сложности патогенеза АК, актуальности разработки современных диагностических критериев ранней диагностики АК на основе доступных клинико-лабораторных исследований. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования с целью поиска ранних

маркёров малигнизации АК в ПКРК. Перспективным направлением в данном вопросе является изучение ИГХ-экспрессии маркёра PCNA в гистологических образцах АК, что может сигнализировать о начале перерождения, тем самым позволяя врачам выбирать адекватную тактику лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Хлебникова АН, Обыденкова КВ, Седова ТГ, Андрюхина ВВ. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;2:45-52.
3. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic keratosis and non-invasive diagnostic techniques: An update. *Biomedicine.* 2018;6(1):8. <https://doi.org/10.3390/biomedicine6010008>
4. Michalak M, Pierzak M, Kręćisz B, Suliga E. Bioactive compounds for skin health: A review. *Nutrients.* 2021;13(1):203. <https://doi.org/10.3390/nu13010203>
5. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91658-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91658-3)
6. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: Stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1446-53. <https://doi.org/10.1172/JCI72589>
7. Martinez RM, Pinho-Ribeiro FA, Steffen VS, Silva TC, Caviglione CV, Bottura C, et al. Topical formulation containing naringenin: Efficacy against ultraviolet B irradiation-induced skin inflammation and oxidative stress in mice. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146296>
8. Saenz-Sardà X, Carrato C, Pérez-Roca L, Puig L, Ferrándiz C, Ariza A, Fernández-Figueras MT. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to invasion in squamous cell carcinomas originated from actinic keratosis through the differentiated pathway, whereas proliferation plays a more significant role in the classical pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(4):581-6. <https://doi.org/10.1111/jdv.14514>
9. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: Review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-57. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.10.004>
10. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: Correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1303-7. <https://doi.org/10.1111/jdv.13626>
11. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature.* 1994;372(6508):773-6. <https://doi.org/10.1038/372773a0>
12. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1Suppl1):S28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.09.051>
13. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: Stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1446-53. <https://doi.org/10.1172/JCI72589>
14. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus – part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003>
15. Barr BB, Benton EC, McLaren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet.* 1989;2(8656):224-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90412-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90412-1)
16. Hufbauer M, Akgül B. Molecular mechanisms of human papillomavirus induced skin carcinogenesis. *Viruses.* 2017;9(7):187. <https://doi.org/10.3390/v9070187>
17. Hultin E, Arroyo Mühr LS, Lagheden C, Dillner J. HPV transcription in skin tumors. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217942>
18. de Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400-7. <https://doi.org/10.1111/ijd.14147>
1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Khlebnikova AN, Obydenova KV, Sedova TG, Andryukhina VV. Diagnostika aktinicheskogo keratoza metodom dermatoskopii [Diagnosis of actinic keratosis by dermatoscopy]. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;2:45-52.
3. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic keratosis and non-invasive diagnostic techniques: An update. *Biomedicine.* 2018;6(1):8. <https://doi.org/10.3390/biomedicine6010008>
4. Michalak M, Pierzak M, Kręćisz B, Suliga E. Bioactive compounds for skin health: A review. *Nutrients.* 2021;13(1):203. <https://doi.org/10.3390/nu13010203>
5. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91658-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91658-3)
6. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: Stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1446-53. <https://doi.org/10.1172/JCI72589>
7. Martinez RM, Pinho-Ribeiro FA, Steffen VS, Silva TC, Caviglione CV, Bottura C, et al. Topical formulation containing naringenin: Efficacy against ultraviolet B irradiation-induced skin inflammation and oxidative stress in mice. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146296>
8. Saenz-Sardà X, Carrato C, Pérez-Roca L, Puig L, Ferrándiz C, Ariza A, Fernández-Figueras MT. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to invasion in squamous cell carcinomas originated from actinic keratosis through the differentiated pathway, whereas proliferation plays a more significant role in the classical pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(4):581-6. <https://doi.org/10.1111/jdv.14514>
9. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: Review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-57. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.10.004>
10. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: Correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1303-7. <https://doi.org/10.1111/jdv.13626>
11. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature.* 1994;372(6508):773-6. <https://doi.org/10.1038/372773a0>
12. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1Suppl1):S28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.09.051>
13. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: Stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1446-53. <https://doi.org/10.1172/JCI72589>
14. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus – part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003>
15. Barr BB, Benton EC, McLaren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet.* 1989;2(8656):224-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90412-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90412-1)
16. Hufbauer M, Akgül B. Molecular mechanisms of human papillomavirus induced skin carcinogenesis. *Viruses.* 2017;9(7):187. <https://doi.org/10.3390/v9070187>
17. Hultin E, Arroyo Mühr LS, Lagheden C, Dillner J. HPV transcription in skin tumors. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217942>
18. de Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400-7. <https://doi.org/10.1111/ijd.14147>

19. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 2:8-11. <https://doi.org/10.1111/jdv.14092>
20. Javor S, Gasparini G, Biatta CM, Cozzani E, Cabiddu F, Ravetti JL, et al. P53 staining index and zonal staining patterns in actinic keratoses. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(4):275-9. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02104-y>
21. Neto PD, Alchorne M, Michalany N, Abreu M, Borra R. Reduced P53 staining in actinic keratosis is associated with squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):325. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.113935>
22. Takada T. Overlapping tumor-specific expression of p53, p16INK4a, and sirtuin 1 in Bowen's disease: A case report. *Clin Case Rep*. 2020;8(12):3394-9. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3400>
23. Mabeta P, Hull R, Dlamini Z. Lnc RNAs and the angiogenic switch in cancer: Clinical significance and therapeutic opportunities. *Genes (Basel)*. 2022;13(1):152. <https://doi.org/10.3390/genes13010152>
24. Hong R. The utility of p16 immunostaining in cutaneous keratinocytic lesion. *Med Biol Sci Eng*. 2019;2(2):40-5. <https://doi.org/10.30579/mbse.2019.2.2.40>
25. Ali FR, Yiu ZZ, Fitzgerald D. Inflammation of actinic keratoses during paclitaxel chemotherapy. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015209925. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209925>
26. Bedir R, Güçer H, Şehitoğlu İ, Yurdakul C, Bağcı P, Üstüner P. The role of p16, p21, p53 and Ki-67 expression in the differential diagnosis of cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas: An immunohistochemical study. *Balkan Med J*. 2016;33(2):121-7. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.16442>
27. Steurer S, Riemann C, Büschek F, Luebke AM, Kluth M, Hube-Magg C, et al. p63 expression in human tumors and normal tissues: A tissue microarray study on 10,200 tumors. *Biomark Res*. 2021;9(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00260-5>
28. Abbas O, Richards JE, Yaar R, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, cytokeratin 19 and p63) in in situ and invasive cutaneous epithelial lesions. *Mod Pathol*. 2011;24(1):90-7. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.180>
29. Moses MA, George AL, Sakakibara N, Mahmood K, Ponnampertuma RM, King KE, et al. Molecular mechanisms of p63-mediated squamous cancer pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3590. <https://doi.org/10.3390/ijms20143590>
30. Verdolini R, Amerio P, Goteri G, Bugatti L, Lucarini G, Mannello B, et al. Cutaneous carcinomas and preinvasive neoplastic lesions. Role of MMP-2 and MMP-9 metalloproteinases in neoplastic invasion and their relationship with proliferative activity and p53 expression. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):120-6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003120.x>
31. Zioga C, Malamou-Mitsis VD, Kamina S, Agnantis NJ. Immunohistochemical detection of ras P21 oncoprotein in human skin lesions. *Anticancer Res*. 1995;15(3):1015-22.
32. Tron VA, Tang L, Yong WP, Trotter MJ. Differentiation-associated overexpression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21waf-1 in human cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Pathol*. 1996;149(4):1139-46.
33. Brasanac D, Stojkovic-Filipovic J, Bosic M, Tomanovic N, Manojlovic-Gacic E. Expression of G1/S-cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2016;43(3):200-10. <https://doi.org/10.1111/cup.12623>
34. Nakagawa K, Yamamura K, Maeda S, Ichihashi M. bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases. *Cancer*. 1994;74(6):1720-4. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940915\)74:6<1720::aid-cnrcr2820740613>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1720::aid-cnrcr2820740613>3.0.co;2-t)
35. Buechner S, Erne P, Resink TJ. T-Cadherin expression in the epidermis and adnexal structures of normal skin. *Dermatopathology (Basel)*. 2016;3(4):68-78. <https://doi.org/10.1159/000451024>
36. Arciniegas E, Carrillo LM, Rojas H, Ramírez R, Reyes O, Suárez A, et al. Mucin1 expression in focal epidermal dysplasia of actinic keratosis. *Ann Transl Med*. 2015;3(17):245. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.04>
37. Lee JS, Park HS, Yoon HS, Cho S. Claudin-1 expression decreases with increasing pathological grade in actinic keratosis and may be a marker of high-risk actinic keratosis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):483-90. <https://doi.org/10.1111/ced.13810>
38. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):146. <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>
39. Кузнецова ЕВ, Снарская ЕС, Завалишина ЛЭ, Ткаченко СБ. Иммуногистохимическое исследование особенностей экспрессии матричных металлопротеиназ 1, 9 в коже с дерматогелиозом, очагах актинического кератоза и базально-клеточного рака кожи. *Архив патологии*. 2016;78(6):17-22. <https://doi.org/10.17116/patol201678617-22>
19. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 2:8-11. <https://doi.org/10.1111/jdv.14092>
20. Javor S, Gasparini G, Biatta CM, Cozzani E, Cabiddu F, Ravetti JL, et al. P53 staining index and zonal staining patterns in actinic keratoses. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(4):275-9. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02104-y>
21. Neto PD, Alchorne M, Michalany N, Abreu M, Borra R. Reduced P53 staining in actinic keratosis is associated with squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):325. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.113935>
22. Takada T. Overlapping tumor-specific expression of p53, p16INK4a, and sirtuin 1 in Bowen's disease: A case report. *Clin Case Rep*. 2020;8(12):3394-9. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3400>
23. Mabeta P, Hull R, Dlamini Z. Lnc RNAs and the angiogenic switch in cancer: Clinical significance and therapeutic opportunities. *Genes (Basel)*. 2022;13(1):152. <https://doi.org/10.3390/genes13010152>
24. Hong R. The utility of p16 immunostaining in cutaneous keratinocytic lesion. *Med Biol Sci Eng*. 2019;2(2):40-5. <https://doi.org/10.30579/mbse.2019.2.2.40>
25. Ali FR, Yiu ZZ, Fitzgerald D. Inflammation of actinic keratoses during paclitaxel chemotherapy. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015209925. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209925>
26. Bedir R, Güçer H, Şehitoğlu İ, Yurdakul C, Bağcı P, Üstüner P. The role of p16, p21, p27, p53 and Ki-67 expression in the differential diagnosis of cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas: An immunohistochemical study. *Balkan Med J*. 2016;33(2):121-7. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.16442>
27. Steurer S, Riemann C, Büschek F, Luebke AM, Kluth M, Hube-Magg C, et al. p63 expression in human tumors and normal tissues: A tissue microarray study on 10,200 tumors. *Biomark Res*. 2021;9(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00260-5>
28. Abbas O, Richards JE, Yaar R, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, cytokeratin 19 and p63) in in situ and invasive cutaneous epithelial lesions. *Mod Pathol*. 2011;24(1):90-7. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.180>
29. Moses MA, George AL, Sakakibara N, Mahmood K, Ponnampertuma RM, King KE, et al. Molecular mechanisms of p63-mediated squamous cancer pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3590. <https://doi.org/10.3390/ijms20143590>
30. Verdolini R, Amerio P, Goteri G, Bugatti L, Lucarini G, Mannello B, et al. Cutaneous carcinomas and preinvasive neoplastic lesions. Role of MMP-2 and MMP-9 metalloproteinases in neoplastic invasion and their relationship with proliferative activity and p53 expression. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):120-6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003120.x>
31. Zioga C, Malamou-Mitsis VD, Kamina S, Agnantis NJ. Immunohistochemical detection of ras P21 oncoprotein in human skin lesions. *Anticancer Res*. 1995;15(3):1015-22.
32. Tron VA, Tang L, Yong WP, Trotter MJ. Differentiation-associated overexpression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21waf-1 in human cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Pathol*. 1996;149(4):1139-46.
33. Brasanac D, Stojkovic-Filipovic J, Bosic M, Tomanovic N, Manojlovic-Gacic E. Expression of G1/S-cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2016;43(3):200-10. <https://doi.org/10.1111/cup.12623>
34. Nakagawa K, Yamamura K, Maeda S, Ichihashi M. bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases. *Cancer*. 1994;74(6):1720-4. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940915\)74:6<1720::aid-cnrcr2820740613>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1720::aid-cnrcr2820740613>3.0.co;2-t)
35. Buechner S, Erne P, Resink TJ. T-Cadherin expression in the epidermis and adnexal structures of normal skin. *Dermatopathology (Basel)*. 2016;3(4):68-78. <https://doi.org/10.1159/000451024>
36. Arciniegas E, Carrillo LM, Rojas H, Ramírez R, Reyes O, Suárez A, et al. Mucin1 expression in focal epidermal dysplasia of actinic keratosis. *Ann Transl Med*. 2015;3(17):245. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.04>
37. Lee JS, Park HS, Yoon HS, Cho S. Claudin-1 expression decreases with increasing pathological grade in actinic keratosis and may be a marker of high-risk actinic keratosis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):483-90. <https://doi.org/10.1111/ced.13810>
38. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):146. <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>
39. Kuznetsova EV, Snarskaya ES, Zavalishina LE, Tkachenko SB. Immunogistokhimicheskoe issledovanie osobennostey ekspressii matriksnykh metalloproteinaz 1, 9 v kozhе s dermatogeliozom, ochagakh aktinicheskogo keratoza i bazal'no-kletochnogo raka kozhi [Immunohistochemical study of the specific features of expression of matrix metalloproteinases 1, 9 in the photoaged skin, the foci of

40. Tsukifuji R, Tagawa K, Hatamochi A, Shinkai H. Expression of matrix metalloproteinase-1, -2 and -3 in squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *Br J Cancer*. 1999;80(7):1087-91. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690468>
41. Poswar FO, Fraga CA, Farias LC, Feltenberger JD, Cruz VP, Santos SH, et al. Immunohistochemical analysis of TIMP-3 and MMP-9 in actinic keratosis, squamous cell carcinoma of the skin, and basal cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2013;209(11):705-9. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.08.002>
42. Nikolov A, Popovski N. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):480. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030480>
43. Wang Q, Wang K, Tan X, Li Z, Wang H. Immunomodulatory role of metalloproteases in cancers: Current progress and future trends. *Front Immunol*. 2022;13:1064033. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1064033>
44. Cai D, Ma X, Guo H, Zhang H, Bian A, Yu H, et al. Prognostic value of p16, p53, and pcna in sarcoma and an evaluation of immune infiltration. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):305. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03193-3>
45. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Molina-Frechero N, Mori-Estevez AD, Sánchez-Acuña G. Comparison of the value of PCNA and Ki-67 as markers of cell proliferation in ameloblastic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e174-9. <https://doi.org/10.4317/medoral.18573>
40. Tsukifuji R, Tagawa K, Hatamochi A, Shinkai H. Expression of matrix metalloproteinase-1, -2 and -3 in squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *Br J Cancer*. 1999;80(7):1087-91. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690468>
41. Poswar FO, Fraga CA, Farias LC, Feltenberger JD, Cruz VP, Santos SH, et al. Immunohistochemical analysis of TIMP-3 and MMP-9 in actinic keratosis, squamous cell carcinoma of the skin, and basal cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2013;209(11):705-9. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.08.002>
42. Nikolov A, Popovski N. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):480. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030480>
43. Wang Q, Wang K, Tan X, Li Z, Wang H. Immunomodulatory role of metalloproteases in cancers: Current progress and future trends. *Front Immunol*. 2022;13:1064033. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1064033>
44. Cai D, Ma X, Guo H, Zhang H, Bian A, Yu H, et al. Prognostic value of p16, p53, and pcna in sarcoma and an evaluation of immune infiltration. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):305. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03193-3>
45. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Molina-Frechero N, Mori-Estevez AD, Sánchez-Acuña G. Comparison of the value of PCNA and Ki-67 as markers of cell proliferation in ameloblastic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e174-9. <https://doi.org/10.4317/medoral.18573>

❗ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сыдииков Акмал Абдикхарович, доктор медицинских наук, профессор, ректор Ферганского медицинского института общественного здоровья
ORCID ID: 0000-0002-0909-7588

SPIN-код: 3812-8400

Author ID: 799109

E-mail: medik85@bk.ru

Пягай Григорий Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматоонкопатологии Ташкентского государственного стоматологического института

ORCID ID: 0000-0002-6456-6594

SPIN-код: 29417297

Author ID: 1106302

E-mail: gregbae@mail.ru

Пягай Ольга Григорьевна, врач-дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 9 г. Санкт-Петербурга

ORCID ID: 0000-0002-6379-5563

SPIN-код: 8357-9048

Author ID: 1206814

E-mail: olga.pyagay@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Пягай Григорий Борисович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматоонкопатологии Ташкентского государственного стоматологического института

100213, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Махтумкули, 103

Тел.: +998 (901) 755133

E-mail: gregbae@mail.ru

❗ AUTHORS' INFORMATION

Sydikov Akmal Abdikharovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Rector of Fergana Medical Institute of Public Health

ORCID ID: 0000-0002-0909-7588

SPIN: 3812-8400

Author ID: 799109

E-mail: medik85@bk.ru

Pyagay Grigoriy Borisovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermato-oncopathology, Tashkent State Dental Institute

ORCID ID: 0000-0002-6456-6594

SPIN: 29417297

Author ID: 1106302

E-mail: gregbae@mail.ru

Pyagay Olga Grigorievna, Dermatovenereologist, St. Petersburg Dermatology and Venereology Dispensary № 9

ORCID ID: 0000-0002-6379-5563

SPIN: 8357-9048

Author ID: 1206814

E-mail: olga.pyagay@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Pyagay Grigoriy Borisovich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermato-oncopathology, Tashkent State Dental Institute

100213, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Makhtumkuli str., 103

Tel.: +998 (901) 755133

E-mail: gregbae@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: САА
Сбор материала: ПГБ
Анализ полученных данных: САА, ПГБ, ПОГ
Подготовка текста: ПОГ
Редактирование: САА, ПГБ
Общая ответственность: ПГБ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SAA
Data collection: PGB
Analysis and interpretation: SAA, PGB, POG
Writing the article: POG
Critical revision of the article: SAA, PGB
Overall responsibility: PGB

Поступила 10.09.23
Принята в печать 23.11.23

Submitted 10.09.23
Accepted 23.11.23

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-553-561

HALLUX VALGUS: ЛИЖЕТ ГОЛЕНОСТОПНЫЕ СУСТАВЫ И КУСАЕТ ТАЗОБЕДРЕННЫЕ?

Л.А. УДОЧКИНА¹, Ю.В. ХЛЕБНИКОВ¹, О.И. ВОРОНЦОВА², М.Ю. КАПИТОНОВА³

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

² Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева, Астрахань, Российская Федерация

³ Факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак, Кота Самаран, Малайзия

Цель: представить освещение в литературе последних лет проблемы влияния патологии стопы (Hallux Valgus, HV) на состояние проксимальных и дистальных суставов нижней конечности (НК) в сравнительном аспекте.

Материал и методы: поиски литературы осуществлялись в базах данных Web of Science, PubMed и Scopus с ноября 1973 по сентябрь 2023 года по ключевым словам «hallux valgus», «bunion», «hip joint», «knee joint», «ankle joint». Критерием включения являлось наличие полнотекстовых статей на английском языке. Критерием исключения являлись обзоры, клинические случаи и абстракты.

Результаты: наряду с описанными ранее изменениями пространственно-временных параметров походки, кинематики стопы и голеностопного сустава (ГСС) при HV, в последнее время появляются работы относительно его влияния на кинематику проксимального сегмента НК, в том числе способствующих развитию остеоартроза (ОА) коленного сустава (КС). При этом нарушения кинематики тазобедренного сустава (ТБС) при HV, приводящие к развитию в нем патоморфологических изменений, остаются неисследованными.

Заключение: HV является распространённым заболеванием скелетно-мышечной системы, значительно ухудшающим качество жизни пациентов и нередко приводящим к инвалидизации. В то время как влияние HV на кинематику стопы и ГСС описано достаточно подробно, его влияние на ТБС остаётся малоизученным. Хирургическое лечение не приводит к существенному улучшению показателей кинематики нижней конечности и таза, а напротив, может приводить к её отрицательной динамике не только в оперированной, но и контрлатеральной НК, что диктует необходимость в проведении исследований по выявлению клинически значимых кинематических параметров походки и проксимальных суставов НК при HV и оптимизации существующих подходов к лечению.

Ключевые слова: hallux valgus, тазобедренный сустав, голеностопный сустав, биомеханика суставов, система захвата движения.

Для цитирования: Удочкина ЛА, Хлебников ЮВ, Воронцова ОИ, Капитонова МЮ. Hallux valgus: лижет голеностопные суставы и кусает тазобедренные? *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):553-61. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-553-561>

HALLUX VALGUS: LICKS AT THE ANKLE JOINTS, BUT BITES AT THE HIP JOINTS?

L.A. UDOCHKINA¹, YU.V. KHELEBNIKOV¹, O.I. VORONTSOVA², M. KAPITONOVA³

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Astrakhan State University named after V.N. Tatishchev, Astrakhan, Russian Federation

³ Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Kota Samarahan, Malaysia

Objective: To present the coverage in the literature of recent years of the problem of the influence of foot pathology (Hallux Valgus, HV) on the condition of the proximal and distal joints of the lower limb (LL) in a comparative aspect.

Methods: Literature searches were carried out in the Web of Science, PubMed and Scopus databases as of September 1, 2023 using the keywords “hallux valgus”, “bunion”, “hip joint”, “knee joint”, “ankle joint”. The inclusion criterion was the availability of full-text articles in English. Exclusion criteria included reviews, case reports, and abstracts.

Results: Along with the previously described changes in the spatiotemporal parameters of gait, kinematics of the ankle joint (AJ) with HV, recently there have been studies regarding its influence on the kinematics of the proximal segment of the knee joint, including those contributing to the development of osteoarthritis (OA) of the knee joint (KJ). At the same time, disturbances in the kinematics of the hip joint (HJ) in HV, leading to the development of pathomorphological changes in it, remain unexplored.

Conclusion: HV is a common disease of the musculoskeletal system, significantly worsening the quality of life of patients and often leading to disability. While the effect of HV on foot kinematics and the joint axis has been described in some detail, its effect on the hip joint remains poorly understood. Surgical treatment does not lead to a significant improvement in the kinematics of the lower limb and pelvis, but, on the contrary, can lead to its negative dynamics not only in the operated, but also in the contralateral LL, which dictates the need to conduct research to identify clinically significant kinematic parameters of gait and proximal joints of the LL for HV and optimization of existing treatment approaches.

Keywords: Hallux valgus, hip joint, ankle joint, joint biomechanics, motion capture system.

For citation: Udochkina LA, Khlebnikov YuV, Vorontsova OI, Kapitonova M. Hallux valgus: lizhet golenostopnye sustavy i kusaet tazobedrennye? [Hallux valgus: Licks at the ankle joints, but bites at the hip joints?] *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):553-61. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-553-561>

ВВЕДЕНИЕ

HV – самая распространённая патология переднего отдела стопы [1], широко распространённая в современном обществе, поражающая 23% населения, имеющая тенденцию прогрессировать, значительно влияя на походку, вызывая её замедление и нестабильность, нередко создавая болезненные ощущения и сложности с подбором обуви, ограничивая способность выполнять повседневные действия и существенно снижая качество жизни [2, 3]. Частота встречаемости HV у женщин и мужчин в США составляет 58% и 25% соответственно [4]. При этом есть данные о том, что в пожилом возрасте различия в частоте встречаемости HV женщин и мужчин становятся не достоверными [5]. В продвинутой стадии HV вызывает патологическое изменение модели походки из-за болей и чувства дискомфорта [3], способствует дефициту статического равновесия и повышенному риску падения у пожилых людей [6], что делает HV серьёзной медицинской проблемой [3, 6, 7].

HV характеризуется вальгусной деформацией первого плюсне-фалангового сустава (ПФС), отведением проксимальной фаланги большого пальца, при котором дистальный её конец отклоняется от средней линии тела на 15 и более градусов, а также внутренней ротацией плюсневой кости и широкой ступней [8-11].

HV не является изолированной проблемой большого пальца стопы, которую можно решить оперативно. Это продолжительное нарушение функции, влияющее на всю кинематическую цепь НК [12], функциональная несостоятельность которой при данной патологии требует более глубокого изучения [12, 13]. Влияние HV на функцию стопы достаточно подробно описано и качественно, и количественно. Именно снижение функции стопы при HV вызывает изменение функции других суставов НК, а также уменьшает скорость ходьбы и соответственно двигательную активность, что обуславливает необходимость детально изучать эти нарушения для проведения эффективной реабилитации [11].

В последнее время появляются исследования, указывающие, что не только ГСС и другие суставы стопы, но и КС, и ТБС, в не меньшей степени оказываются под негативным влиянием HV, нарушающего их кинематику и способствующего в конечном счете развитию остеоартроза (ОА). В данном обзоре мы решили обобщить новую информацию о влиянии HV на походку и кинематику суставов НК, сделав упор на наименее изученные изменения в ТБС при данной патологии стопы, исследования которых до настоящего времени единичны [10, 12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществлялся в базах данных Web of Science, PubMed и Scopus с ноября 1973 до сентября 2023 года по ключевым словам «hallux valgus», «bunion», «hip joint», «knee joint», «ankle joint». Критерием включения являлось наличие полнотекстовых статей на английском языке. Критерием исключения являлись обзоры, клинические случаи и абстракты. Поиск позволил выделить 104 статьи. После исключения повторов, не относящихся к обозначенной тематике статей, а также применения критериев исключения осталось 43 работы, которые были детально проанализированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние HV на походку

Исследования изменения походки при HV относительно многочисленны и достаточно противоречивы [6]. В ряде исследо-

INTRODUCTION

HV is the most common pathology of the forefoot [1]; widespread in modern society, affecting 23% of the population, tending to progress, significantly affect gait, causing it to slow down and become unstable, often creating pain and difficulties with the selection of shoes, limiting the ability to perform daily activities and significantly reducing the quality of life [2, 3]. The incidence of HV in women and men in the United States is 58% and 25%, respectively [4]. At the same time, there is evidence that in old age the differences in the incidence of HV in women and men become unreliable [5]. At an advanced stage, HV causes pathological changes in gait pattern due to pain and discomfort [3], contributes to static balance deficits and an increased risk of falling in the elderly [6], making HV a serious medical problem [3, 6, 7].

HV is characterized by valgus deformity of the first metatarsophalangeal joint (MTPJ), abduction of the proximal phalanx of the big toe, in which its distal end deviates from the midline of the body by 15 degrees or more, as well as internal rotation of the metatarsal bone and wide foot [8-11].

HV is not an isolated problem of the big toe that can be treated surgically. This is a long-term dysfunction that affects the entire kinematic chain of the LL [12], the functional failure of which in this pathology requires a more in-depth study [12, 13]. The effect of HV on foot function has been described in sufficient detail both qualitatively and quantitatively. It is the decrease in foot function in HV that causes changes in the function of other joints of the knee joint, and also reduces walking speed and, accordingly, motor activity, which necessitates the need to study these disorders in detail in order to carry out effective rehabilitation [11].

Recently, studies have appeared indicating that not only the ankle joint and other joints of the foot, but also the knee joint and hip joint, are no less under the negative influence of HV, which disrupts their kinematics and ultimately contributes to the development of osteoarthritis (OA). In this review, we decided to summarize new information about the effect of HV on gait and the kinematics of the joints of the foot, focusing on the least studied changes in the hip joint in this pathology of the foot, the studies of which are still rare [10, 12].

METHODS

The literature search was carried out in the Web of Science, PubMed and Scopus databases as of September 1, 2023 using the keywords “hallux valgus”, “bunion”, “hip joint”, “knee joint”, “ankle joint”. The inclusion criterion was the availability of full-text articles in English. Exclusion criteria included reviews, case reports, and abstracts. The search identified 104 articles. After excluding duplicates that were not related to the designated topics of the articles, as well as applying exclusion criteria, 43 works remained, which were analyzed in detail.

RESULTS

Effect of HV on gait

Studies of gait changes in HV are relatively few and quite controversial [6]. A number of studies have shown that in patients with HV, walking speed and step length decrease compared to healthy people, and gait stability when walking on uneven surfaces also decreases [7, 11, 12, 14]. It is indicated that walking speed is a critical variable that should be controlled when assess-

ваний показано, что у больных с HV скорость ходьбы и длина шага уменьшаются по сравнению со здоровыми людьми, снижается также устойчивость походки при ходьбе по неровной поверхности [7, 11, 12, 14]. При этом указывается, что скорость ходьбы является критической переменной, которую следует контролировать при оценке адаптации, связанной со старением и развитием HV [10].

Одним из механизмов снижения скорости походки при HV считается укорочение расстояния от точки приземления пятки до точки проекции центра массы. Максимальный и минимальный центры массы оказываются выше при HV, и разница между максимальным и минимальным центрами масс становится достоверно меньше при HV, чем в контроле, и практически она сохраняется такой на протяжении всего цикла походки. Сохраняющееся высокое положение центра масс при HV означает, что потенциальная энергия не может быть эффективно преобразована в кинетическую [11]. Для оптимизации параметров походки необходимо стремиться к уменьшению показателя «touchdown» (расстояния от точки начального контакта до точки проекции центра массы). Описано сокращение продолжительности фазы опоры и времени шага у пациентов с HV [15].

Известно, что во время ходьбы величина усилия отталкивания (push-off), момент сил в суставах НК и мышечная работа, выполняемая ГСС, КС и ТБС, системно увеличиваются с увеличением скорости ходьбы [16, 17], в то время, как при HV, в противоположность этому, наряду с уменьшением скорости ходьбы, увеличения момента силы подошвенных сгибателей при её ускорении не происходит. Кроме того, у больных с HV регистрируется вдвое меньшее увеличение работы ГСС при повышении скорости походки, чем у здоровых, а в терминальной фазе опоры, когда здоровые взрослые люди энергично отталкиваются от земли, лица с HV демонстрируют менее эффективное отталкивание [18], компенсируя этот недостаток большим усилием разгибателей бедра в начале фазы опоры по сравнению со здоровым контролем [10]. Установлено, что снижение силы отталкивания при HV связано с нарушением распределения подошвенного давления в передней части стопы и снижением подвижности в плюснефаланговых и голеностопных суставах [15, 19, 20].

При HV сила реакции опоры показывает значительное увеличение латерального компонента в каждом периоде фазы опоры и вертикального компонента – в поздней фазе опоры [11]. Вместе с тем, ряд авторов считает, что HV не вызывает существенных различий пространственно-временных параметров походки [15, 21, 22] и нарушения динамического равновесия при ходьбе с комфортными скоростями, несмотря на уменьшение продолжительности фазы двойной опоры и ряда других изменений [6]. Вероятно, эти противоречия могут быть объяснены тем обстоятельством, что не всегда в исследованиях учитывалась степень HV, в то время, как разные по тяжести степени данной патологии могут по-разному влиять на основные пространственно-временные параметры походки, которые, по-видимому, могут быть затронуты у пожилых людей с HV тяжёлой степени, особенно при более сложных задачах ходьбы, например, по неровным поверхностям [2, 8]. Недостатком большинства процитированных в данном разделе работ относительно возрастной адаптации суставных усилий [16, 17, 23], является тот факт, что функция мышц НК изучалась с представлением о стопе, как о жестком её сегменте. В будущих исследованиях целесообразно использовать модели стопы, позволяющие точно определить кинематические и кинетические изменения в первом ПФС у пожилых людей с HV и у здорового контроля [24].

Выявленные противоречия могут быть также объяснены различным техническим уровнем проведения исследований. Оче-

ing adaptations associated with aging and the development of HV [10].

One of the mechanisms for reducing gait speed in HV is considered to be a shortening of the distance from the point of heel strike to the point of projection of the center of mass. The maximum and minimum centers of mass are higher at HV; and the difference between the maximum and minimum centers of mass becomes significantly smaller in HV than in the control, and practically it remains this way throughout the entire gait cycle. The continued high position of the center of mass at HV means that potential energy cannot be efficiently converted into kinetic energy [11]. To optimize gait parameters, it is necessary to strive to reduce the touchdown rate (the distance from the point of initial contact to the point of projection of the center of mass). A reduction in the duration of the stance phase and step time in patients with HV has been described [15].

It is known that during walking, the magnitude of the push-off force (push-off), the moment of force in the joints of the LL and the muscular work performed by the AJ, KJ and HJ systemically increase with increasing walking speed [16, 17], while in HV, in contrast, along with a decrease in walking speed, there is no increase in the moment of force of the plantar flexors during its acceleration. In addition, in patients with HV, a half-smaller increase in the work of the central nervous system is recorded with increasing gait speed than in healthy people, and in the terminal phase of support, when healthy adults push off energetically from the ground, people with HV demonstrate a less effective push-off [18], compensating for this lack of greater force in the hip extensors at the beginning of the stance phase compared to healthy controls [10]. It has been established that a decrease in the push-off force in HV is associated with a violation of the distribution of plantar pressure in the forefoot and a decrease in mobility in the metatarsophalangeal and ankle joints [15, 19, 20].

In HV, the ground reaction force shows a significant increase in the lateral component in each period of the stance phase and the vertical component in the late stance phase [11]. At the same time, a number of authors believe that HV does not cause significant differences in spatiotemporal gait parameters [15, 21, 22] and disturbances in dynamic balance when walking at comfortable speeds, despite a decrease in the duration of the double support phase and a number of other changes [6]. Probably, these contradictions can be explained by the fact that the degree of HV was not always taken into account in studies, while degrees of this pathology of different severity may have different effects on the main spatiotemporal parameters of gait, which, apparently, can be affected in older adults with severe HV, especially during more complex walking tasks such as on uneven surfaces [2, 8]. The disadvantage of most of the works cited in this section regarding age-related adaptation of joint forces [16, 17, 23] is the fact that the function of the LL muscles was studied with the idea of the foot as its rigid segment. Future studies would benefit from using foot models that can accurately determine kinematic and kinetic changes in the first MTPJ in older adults with HV and healthy controls [24].

The identified contradictions can also be explained by the different technical level of research. It is obvious that work in recent years has been carried out using more advanced motion capture equipment, which makes it possible to assess subtle changes in gait that until recently could not be recorded. Noteworthy is the very limited number of observations in most works on the topic under consideration, which also cannot but influence

видно, что работы последних лет выполнены на более совершенном оборудовании по захвату движений, позволяющем оценить тонкие изменения походки, до недавнего времени не доступные регистрации. Обращает на себя внимание и весьма ограниченное число наблюдений в большинстве работ по рассматриваемой тематике, что также не может не влиять на значительный разброс получаемых в проводимых исследованиях данных [25, 26].

Влияние HV на функцию стопы и кинематику ГСС

Влияние HV на функцию стопы охарактеризовано качественно и количественно, описаны патомеханические модели, в большей степени основанные на результатах измерений давления подошвы. Однако кинематические паттерны многих сегментов стопы во время ходьбы при HV нуждаются в количественных уточнениях.

Ряд авторов сообщает о неблагоприятном влиянии HV на подвижность и функцию стопы, в частности в плане обеспечения поступательного движения, особенно в позднюю фазу опоры, когда движение в первом ПФС важно для продвижения вперед и переноса веса тела [10, 15]. При этом, одни авторы отмечают, что деформация 1-й плюсневой кости при HV влияет на кинематику большого пальца в сагиттальной плоскости, в то время, как влияние HV на другие сегменты стопы оказалось ограниченным, и патомеханические последствия HV остаются ограниченными несущей функцией 1-й плюсневой кости [15]. Другие исследователи отмечают влияние HV на другие сегменты стопы [11-13].

Установлено, что для нормальной ходьбы требуется угол тыльного сгибания в ГСС около 10°, а подошвенного сгибания – около 20° [27]. При HV угол тыльного сгибания достоверно уменьшается и становится ≤10. Следовательно, для увеличения скорости и эффективности походки, а также контроля HV и предотвращения его прогрессирования необходимо стремиться к увеличению диапазона тыльного сгибания в ГСС [11].

HV заметно меняет кинематику ГСС в цикле ходьбы по сравнению с возрастным контролем. Так у больных HV наблюдался меньший объем движений ГСС в сагиттальной плоскости на обеих ногах, достоверно меньший максимум подошвенного сгибания во время отрыва носка (toe-off). Эта разница была более выражена в конечности с деформацией HV. Также при HV имел место больший максимум тыльного сгибания в конце фазы переноса [12]. В другом исследовании отмечается, что при HV, наряду со снижением максимума тыльного сгибания в фазу середины опоры, имеет место увеличение максимума подошвенного сгибания при реакции на нагрузку, которое, напротив, уменьшается в фазу переноса по сравнению с возрастным контролем, что также сопровождается большим максимумом разгибания в коленном суставе в конце фазы переноса. Во фронтальной плоскости при HV значительно меньше максимум отведения бедра в цикле походки. Диапазон наклона и ротации таза также значительно меньше при HV [13]. Таким образом, описывая влияние HV на стопу и ГСС, авторы отмечают, что HV не является исключительно патологией стопы, так как негативно влияет на нижнюю конечность в целом, вызывая перегрузку её сегментов.

Изменения походки и функции стопы при HV, опосредованные возрастными изменениями

Возрастные изменения походки связаны, в частности, со снижением силы подошвенных сгибателей стопы, которое вынуждает пожилых людей при ходьбе укорачивать шаги, больше задействовать проксимальные мышцы (разгибали бедра) и компенсировать дефицит силы отталкивания так называемым дис-

the significant scatter of data obtained in the studies conducted [25, 26].

The influence of HV on foot function and kinematics of the joint system

The effect of HV on foot function has been characterized qualitatively and quantitatively, and pathomechanical models have been described, mainly based on plantar pressure measurements. However, the kinematic patterns of many foot segments during walking in HV require quantitative clarification.

A number of authors have reported the adverse effects of HV on foot mobility and function, particularly in terms of promoting forward movement, especially in the late stance phase when movement in the first MTPJ is important for forward propulsion and body weight transfer [10, 15].

At the same time, some authors note that the deformation of the 1st metatarsal bone in HV affects the kinematics of the big toe in the sagittal plane, while the influence of HV on other segments of the foot turned out to be limited, and the pathomechanical consequences of HV remain limited to the weight-bearing function of the 1st metatarsal bone [15]. Other researchers have noted the effect of HV on other segments of the foot [11-13].

It has been established that normal walking requires an angle of dorsiflexion in the AJ of about 10°, and a plantar flexion angle of about 20° [27]. With HV, the dorsiflexion angle significantly decreases and becomes ≤10. Therefore, to increase gait speed and efficiency, as well as control HV and prevent its progression, it is necessary to strive to increase the range of dorsiflexion in the AJ [11].

HV noticeably changes the kinematics of the AJ during the gait cycle compared to age-related controls. Thus, in patients with HV, there was a smaller range of movements of the AJ in the sagittal plane on both legs, and a significantly lower maximum plantar flexion during toe-off. This difference was more pronounced in the limb with HV deformity. Also in HV there was a greater maximum of dorsiflexion at the end of the swing phase [12]. Another study notes that in HV, along with a decrease in the maximum of dorsiflexion in the mid-stance phase, there is an increase in the maximum of plantar flexion in response to load, which, on the contrary, decreases in the pre-swing phase compared to age-related controls, which is also accompanied by a greater maximum of extension in the KJ at the end of the transfer phase. In the frontal plane, with HV, the maximum hip abduction in the gait cycle is significantly less. The range of pelvic tilt and rotation is also significantly less in HV [13]. Thus, describing the effect of HV on the foot and the joint system, the authors note that HV is not exclusively a pathology of the foot, as it negatively affects the lower limb as a whole, causing overload of its segments.

Age-mediated changes in gait and foot function in HV

Age-related changes in gait are associated, in particular, with a decrease in the strength of the plantar flexors of the foot, which forces older people to shorten their steps when walking, use more proximal muscles (hip extensions) and compensate for the lack of push-off force with the so-called distal-proximal redistribution of joint forces, which compensatorily increase in the proximal direction [16, 17, 28]. Studies of gait mechanics in aging and people with HV have identified a common deficit associated with decreased push-off force during walking [10]. However, it remains to be determined whether the effects of aging and HV are additive.

тально-проксимальным перераспределением суставных усилий, которые компенсаторно увеличиваются в проксимальном направлении [16, 17, 28]. Исследования механики ходьбы при старении и у людей с НВ выявили общий дефицит, связанный со снижением силы отталкивания во время ходьбы [10]. Тем не менее, ещё предстоит определить, являются ли эффекты старения и НВ суммирующимися.

Во многих работах идёт противопоставление молодого возраста пожилому, средний возраст пропускается, и это не позволяет установить глубину взаимовлияния таких факторов, как старение и появление НВ, а также понять, имеет ли место их суммирующий эффект на развитие патологии НК [29, 30]; работы, охватывающие средний и пожилой возраст единичны и отличаются малым количеством объектов исследования [25].

Влияние НВ на кинематику проксимальных суставов НК

Рядом исследований [12, 31-34] было показано, что конфигурация стопы влияет не только на пространственно-временные параметры и кинематику стопы и ГСС при ходьбе, но и на кинематику КС, ТБС и таза по сравнению со здоровым контролем [12]. Уменьшенный индекс высоты свода стопы связан с усилением ретракции таза и усилением вальгусной деформации КС в середине фазы опоры [33]. Существует значимая отрицательная корреляция между ротацией стопы и бедра/таза в поперечной плоскости [31].

Измерение объёма движений в ТБС, КС, ГСС также обнаружало изменение их диапазона у пациентов с НВ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [35], что позволило авторам сделать вывод о необходимости полной кинематической оценки всей нижней конечности для понимания происходящих при НВ изменений. По мнению авторов [34], среди крупных суставов НК, НВ больше всего нарушает биомеханику КС. Так максимальное разгибание колена было билатерально меньше в фазе переноса у пациентов с НВ [12].

Изменения, вызванные НВ в различных отделах НК, в том числе, способствуют развитию в них ОА, в частности в КС [36-38]. Ассоциацию НВ с ОА КС и ТБС отмечали и другие авторы [39].

В частности, избыточная пронация 1-го ПФС при НВ изменяет наклон таза, что приводит к появлению болей в пояснице. При тяжёлом НВ изменение отводящего момента колена, требуемого для снижения нагрузки на большой палец стопы, способствует развитию ОА КС [37]. Подобных работ, подтверждающих влияние НВ на развитие ОА ТБС нет, при том, что немало работ, которые показывают значительное изменение кинематики именно ТБС при НВ, которое несомненно может являться фактором, провоцирующим развитие ОА.

Вместе с тем, при изучении угла ТБС не было обнаружено его изменений при НВ ни в одну фазу цикла походки; лишь увеличение наклона туловища имело место во все периоды фазы опоры, а также уменьшение тыльного сгибания в ГСС [11].

Влияние НВ на ТБС изучено в исследовании ходьбы больных с данной патологией с разной скоростью. У больных с НВ при ускорении ходьбы увеличение длины шага было достигнуто за счёт увеличения амплитуды движения ТБС, моментов сил его разгибателей и связанной с ним работой без увеличения объёма движений ГСС или момента сил подошвенных сгибателей. Это означает, что пожилые женщины с НВ по сравнению с пожилыми женщинами без НВ демонстрируют большее дистально-проксимальное перераспределение за счёт увеличения диапазона движения ТБС [10]. Эти наблюдения позволяют предположить, что пожилые женщины с НВ демонстрируют большую зависимость от проксимальных усилий по сравнению со здоровыми.

In many works, young age is contrasted with old age, middle age is omitted, and this does not allow us to establish the depth of mutual influence of factors such as aging and the appearance of HV, as well as to understand whether they have a cumulative effect on the development of LL pathology [29, 30]; works covering middle and old age are rare and are characterized by a small number of research objects [25].

Effect of HV on the kinematics of proximal LL joints

A number of studies [12, 31-34] have shown that the configuration of the foot affects not only the spatiotemporal parameters and kinematics of the foot and AJ during walking, but also the kinematics of the KJ, HJ and pelvis compared to healthy controls [12]. A reduced arch height index is associated with increased pelvic retraction and increased valgus deformity of the KJ joint in the mid-stance phase [33]. There is a significant negative correlation between foot and hip/pelvic rotation in the transverse plane [31].

Measuring the range of motion in the hip joint, knee joint, and joint joint also revealed a change in their range in patients with HV compared with healthy people from the control group [35], which allowed the authors to conclude that a complete kinematic assessment of the entire lower limb is necessary to understand what is happening with HV changes. According to the authors [34], among the large joints of the knee joint, the HV most disrupts the biomechanics of the joint. Thus, the maximum knee extension was bilaterally lower in the swing phase in patients with HV [12].

At the same time, changes that occur with HV not only in the foot, but also in other parts of the LL, are not corrected even after successful surgical treatment of HV. In particular, asymmetry of movements of the hip and pelvis in the frontal plane was discovered, which occurred before the HV operation and persisted after it [12].

Changes caused by HV in various parts of the LL also contribute to the development of OA in them, in particular in the KJ [36-38]. The association of HV with OA of the KJ and HJ was also noted by other authors [39].

In particular, excessive pronation of the 1st MTPJ in HV changes the pelvic tilt, which leads to low back pain. In severe HV, changes in the knee abduction torque required to reduce the load on the big toe contribute to the development of knee OA [37]. There are no similar studies confirming the influence of HV on the development of OA of the HJ, although there are many studies that show a significant change in the kinematics of the HJ during HV, which can undoubtedly be a factor provoking the development of OA.

At the same time, when studying the HJ angle, no changes were found during HV in any phase of the gait cycle; only an increase in trunk inclination occurred during all periods of the support phase, as well as a decrease in dorsiflexion in the AJ [11].

The effect of HV on the HJ was shown in a study of walking of patients with this pathology at different speeds. In patients with HV, when walking faster, an increase in step length was achieved by increasing the amplitude of movement of the HJ, the moments of force of its extensors and the work associated with it without increasing the range of movements of the HJ or the moment of force of the plantar flexors. This means that older women with HV, compared to older women without HV, demonstrate greater distal-proximal redistribution due to an increase in the range of motion of the HJ [10]. These observations suggest that older

У больных с HV на той стороне поражения максимальный подъём таза был меньше в начале фазы опоры, а максимум опускания таза был больше во время фазы переноса по сравнению с контрлатеральной конечностью без HV. У больных с HV на здоровой стороне имело место достоверно большее приведение бедра и подъём таза в начале фазы опоры и меньшее отведение бедра, и опускание таза в конце фазы опоры по сравнению со здоровым контролем. Таким образом, у больных HV на непораженной стороне происходят компенсационные изменения, которые заслуживают дальнейшего изучения [12].

Таким образом, приведённые исследования показали, что ТБС оказывается под не меньшим негативным влиянием HV, чем ГСС, при этом ТБС оказывается наименее изученной мишенью HV среди проксимальных суставов НК.

При анализе кинематики нижней конечности при HV, важно понять, какие из рассматриваемых параметров походки имеют клиническое значение.

Клинические аспекты влияния HV на различные сегменты НК и тазового пояса

Хотя существует более 200 методов хирургического лечения HV, до сих, несмотря на собранную солидную доказательную базу, среди хирургов нет консенсуса в отношении выбора наиболее адекватного его метода [1]. И хотя хирургическое вмешательство является важнейшей частью лечения больных HV, однако работы по изучению пространственно-временных параметров и кинематики НК и таза при ходьбе после хирургического лечения HV малочисленны [12, 25, 40], и в них оценка изменения походки после операции ограничивается измерением единичных параметров, в то время как комплексная оценка отсутствует [41, 42].

Даже после успешного хирургического лечения HV, другие части нижней конечности и тазового пояса, оказавшиеся под негативным влиянием данной патологии, остаются смещёнными, слабыми, с ограничением движений [11, 12]. Как показали некоторые авторы, хирургическое лечение HV не оказывает заметного влияния на изменённую патологией стопы кинематику нижних конечностей и таза [12, 25]. Более того, оно приводит к ещё более достоверному снижению скорости ходьбы и увеличению времени шага, а также ещё большему снижению максимального подошвенного сгибания в фазу отрыва носка. Операция не изменяет кинематику бедра и таза, сохраняется и имевшаяся до хирургического лечения асимметрия движений бедра и таза во фронтальной плоскости. Определяется меньший максимум отведения бедра с подъёмом таза в начале фазы опоры и больший максимум приведения бедра с опусканием таза в конце фазы опоры на оперированной ноге по сравнению с неоперированной конечностью. На неоперированной ноге наблюдаются сходные с оперированной конечностью изменения пространственно-временных показателей. Операция достоверно снижает каденцию и скорость ходьбы. Длина шага неоперированной ноги становится короче, а время шага удлиняется, что приводит к увеличению продолжительности фаз одиночной и двойной опоры. При этом достоверных изменений кинематики бедра и таза на неоперированной стороне после операции HV не наблюдается [12].

Как подтверждает другое исследование, несмотря на значимое улучшение конфигурации стопы и уменьшение болевого синдрома после хирургического лечения HV, достоверных изменений кинематики ходьбы оно не вызывает [25].

Таким образом, по данным ряда исследований, операция по поводу HV незначительно влияет на кинематику НК, а отмеченные небольшие изменения не свидетельствуют о положительной

women with HV exhibit greater dependence on proximal forces compared with healthy controls.

In patients with HV on that side of the lesion, the maximum pelvic elevation was less at the beginning of the stance phase, and the maximum pelvic descent was greater during the pre-swing phase compared with the contralateral limb without HV. Moreover, on the control side not affected by HV, there were also changes compared to healthy age controls. In patients with HV on the healthy side, there was significantly greater hip adduction and pelvic elevation at the beginning of the support phase and less hip abduction and pelvic descent at the end of the support phase compared to healthy controls. Thus, in patients with HV, compensatory changes occur on the unaffected side, which deserve further study [12].

Thus, the above studies have shown that the HJ is no less negatively affected by HV than the AJ, while the HJ turns out to be the least studied target of HV among the proximal joints of the LL.

When analyzing LL kinematics in HV, it is important to understand which of the gait parameters considered are clinically relevant.

Clinical aspects of the influence of HV on various segments of the LL and pelvic girdle

Although there are more than 200 methods of surgical treatment of HV, so far, despite the collected solid evidence base, there is no consensus among surgeons regarding the choice of the most adequate method [1]. And although surgical intervention is the most important part of the treatment of patients with HV, there are few works on the study of spatio-temporal parameters and kinematics of the LL and pelvis during walking after surgical treatment of HV [12, 25, 40], and in them the assessment of changes in gait after surgery is limited to single measurements parameters, while a comprehensive assessment is missing [41, 42].

Even after successful surgical treatment of HV, other parts of the LL and pelvic girdle, which were negatively affected by this pathology, remain displaced, weak, and with limited movements [11, 12]. As some authors have shown, surgical treatment of HV does not have a noticeable effect on the kinematics of the lower extremities and pelvis altered by foot pathology [12, 25]. Moreover, it leads to a significantly greater decrease in walking speed and an increase in step time, as well as an even greater decrease in maximum plantar flexion during the toe-off phase. The operation does not change the kinematics of the hip and pelvis, and the asymmetry of movements of the hip and pelvis in the frontal plane that existed before surgical treatment is preserved. A smaller maximum of hip abduction with pelvic elevation at the beginning of the support phase and a greater maximum of hip adduction with pelvic descent at the end of the support phase are determined on the operated leg compared to the non-operated limb. On the non-operated leg, changes in spatio-temporal parameters similar to those on the operated leg are observed. The operation significantly reduces cadence and walking speed. The stride length of the non-operated leg becomes shorter and takes longer, resulting in longer single and double lift phases. At the same time, no significant changes in the kinematics of the hip and pelvis on the non-operated side were observed after HV surgery [12].

The lack of significant changes in gait kinematics after surgical treatment is confirmed by another study, despite a significant

динамике пространственно-временных параметров ходьбы и кинематики ГСС при ходьбе.

Парадоксально, что отрицательная послеоперационная динамика пространственно-временных показателей на неоперированной ноге после операции HV была более выраженной, чем на оперированной. Это наблюдение было объяснено ещё большей компенсацией снижения функции оперированной ноги при ходьбе со стороны здоровой конечности, что может быть связано, в том числе, с послеоперационной болью в ноге, подверженной хирургическому вмешательству [12]. В связи с этим, необходимо проводить мероприятия по предотвращению прогрессирования HV, а следовательно и развития патологии других сегментов НК, особенно в группах риска (у пожилых женщин): ортопедическое лечение, силовые тренировки, направленные на укрепление сгибателей подошвы, а также разгибателей КС и ТБС. Эти мероприятия могут защитить ТБС от негативного воздействия HV, модулирующего его функцию [23].

Наряду с хирургическими методами лечения HV, всё большее значение приобретают консервативные вмешательства, направленные на нормализацию биомеханики стопы во время ходьбы, такие как ортезы, изменяющие движения в заднем отделе стопы и способствующие действенной нагрузке на её передний отдел и эффективному отрыву пальцев в цикле ходьбы [8, 26]. Ортезы твёрдого типа уменьшают подвижность таза и предотвращают избыточность тазовых движений по время ходьбы [43]. Перепрограммирование паттернов активации мышц, динамически поддерживающих медиальный продольный свод стопы, может оказывать хорошее корректирующее воздействие. Растяжение икроножно-камбаловидного комплекса и мануальная терапия, направленная на улучшение подвижности ГСС, могут способствовать усилению его тыльного сгибания в конечной фазе опоры. Однако необходимы серьёзные клинические испытания для изучения влияния таких консервативных вмешательств на параметры походки у пациентов с HV [8, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

HV является распространённым заболеванием скелетно-мышечной системы, значительно ухудшающим качество жизни пациентов и, нередко, приводящим к инвалидизации. В то время, как влияние HV на кинематику стопы и ГСС описано достаточно подробно, его влияние на ТБС остаётся малоизученным. Хирургическое лечение не приводит к улучшению показателей кинематики нижней конечной и таза, а напротив, показывает отрицательную её динамику не только в оперированной, но и контрлатеральной нижней конечности, что диктует необходимость в проведении при HV исследований по выявлению клинически значимых кинематических параметров и оптимизации существующих подходов к лечению.

improvement in the configuration of the foot and a decrease in pain [25].

Thus, surgery for HV does not significantly affect the kinematics of the LL, and the small changes noted do not indicate a positive dynamics of spatiotemporal gait parameters and kinematics of the AJ when walking.

It is paradoxical that the negative postoperative dynamics of spatiotemporal indicators on the non-operated leg after HV surgery was more pronounced than on the non-operated leg. The non-operated leg probably further compensated for the decreased function of the operated leg when walking, which may be due to post-operative pain in the surgical limb or the formation of a new movement pattern that is used by the patient after surgery [12]. In this regard, it is necessary to take measures to prevent the progression of HV, and therefore the development of pathology of other segments of the LL, especially in risk groups (elderly women): orthopedic treatment, strength training aimed at strengthening the plantar flexors, as well as the knee and hip extensors. These measures can protect the HJ from the negative effects of HV, which modulate its function [23].

Along with surgical methods for the treatment of HV, conservative interventions aimed at normalizing the biomechanics of the foot during walking, such as orthoses that change movements in the hindfoot and promote effective load on the forefoot and effective toe-off during the gait cycle, are becoming increasingly important [8, 26]. Solid orthoses reduce pelvic mobility and prevent excessive pelvic movements during walking [43]. Reprogramming the activation patterns of the muscles that dynamically support the medial longitudinal arch of the foot can have a beneficial corrective effect. Stretching the gastrocnemius-soleus complex and manual therapy aimed at improving ankle mobility may help increase ankle dorsiflexion in the final stance phase. However, robust clinical trials are needed to examine the effects of such conservative interventions on gait parameters in patients with HV [8, 26].

CONCLUSION

HV is a common disease of the musculoskeletal system, significantly worsening the quality of life of patients and often leading to disability. While the effect of HV on foot kinematics and the joint axis has been described in some detail, its effect on the HJ remains poorly understood. Surgical treatment does not lead to an improvement in the kinematics of the lower extremity and pelvis, but, on the contrary, shows its negative dynamics not only in the operated but also in the contralateral lower extremity, which dictates the need for studies in HV to identify clinically significant kinematic parameters and optimize existing approaches to treatment.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Noback PC, Trofa DP, Vosseller JT. Reproduction of "Evidence versus practice: Operative treatment preferences in valgus". *Foot Ankle Orthop.* 2023;8(3):24730114231195359. <https://doi.org/10.1177/24730114231195359>
2. Nix S, Russell T, Vicenzino B, Smith M. Validity and reliability of valgus angle measured on digital photographs. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012;42:642-8. <https://doi.org/10.2519/jospt.2012.3841>
3. Chopra S, Moerenhout K, Crevoisier X. Characterization of gait in female patients with moderate to severe valgus deformity. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2015;30(6):629-35. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2015.03.021>
4. Nguyen US, Hillstrom HJ, Li W, Dufour AB, Kiel DP, Procter-Gray E, et al. Factors associated with valgus in a population-based study of older women and men: The MOBILIZE Boston Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(1):41-6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.07.008>
5. Nakao H, Imaoka M, Hida M, Imai R, Nakamura M, Matsumoto K, et al. Determination of individual factors associated with valgus using SVM-RFE. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):534. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06303-2>

6. Barbee CE, Buddhadev HH, Chalmers GR, Suprak DN. The effects of valgus and walking speed on dynamic balance in older adults. *Gait Posture*. 2020;80:137-42. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.05.039>
7. Menz HB, Lord SR. Gait instability in older people with valgus. *Foot Ankle Int*. 2005;26:483-9. <https://doi.org/10.1177/107110070502600610>
8. Nix SE, Vicenzino BT, Smith MD. Foot pain and functional limitation in healthy adults with valgus: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:197. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-197>
9. Dufour AB, Casey VA, Golightly YM, Hannan MT. Characteristics associated with valgus in a population-based foot study of older adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1880-6. <https://doi.org/10.1002/acr.22391>
10. Buddhadev HH, Barbee CE. Redistribution of joint moments and work in older women with and without valgus at two walking speeds. *Gait Posture*. 2020;77:112-7. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.01.023>
11. Yoshida T, Tanino Y, Nakao T, Yamazaki W, Suzuki T. Examination of gait characteristics and related factors in elderly subjects with and without valgus. *Prog Rehabil Med*. 2021;6:20210028. <https://doi.org/10.2490/prm.20210028>
12. Klugarova J, Janura M, Svoboda Z, Sos Z, Stergiou N, Klugar M. valgus surgery affects kinematic parameters during gait. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2016;40:20-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2016.10.004>
13. Kozakova J, Janura M, Svoboda Z, Elfmark M, Klugar M. The influence of valgus on pelvis and lower extremity movement during gait. *Acta Univ Palacki Olomuc Gymn*. 2011;41(4):49-54. <https://doi.org/10.5507/ag.2011.026>
14. Canseco K, Rankine L, Long J, Smedberg T, Marks RM, Harris GF. Motion of the multisegmental foot in valgus. *Foot Ankle Int*. 2010;31(2):146-52. <https://doi.org/10.3113/FAI.2010.0146>
15. Deschamps K, Birch I, Desloovere K, Matricali GA. The impact of valgus on foot kinematics: A cross-sectional, comparative study. *Gait Posture*. 2010;32(1):102-6. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.03.017>
16. Anderson DE, Madigan ML. Healthy older adults have insufficient hip range of motion and plantar flexor strength to walk like healthy young adults. *J Biomech*. 2014;47:1104-9.
17. Buddhadev HH, Martin PE. Effects of age and physical activity status on redistribution of joint work during walking. *Gait Posture*. 2016;50:131-6. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.08.034>
18. Khazzam M, Long JT, Marks RM, Harris GF. Kinematic changes of the foot and ankle in patients with systemic rheumatoid arthritis and forefoot deformity. *J Orthop Res*. 2007;25(3):319-29. <https://doi.org/10.1002/jor.20312>
19. Halstead J, Redmond AC. Weight-bearing passive dorsiflexion of the in standing is not related to dorsiflexion during walking. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2006;36:550-6. <https://doi.org/10.2519/jospt.2006.2136>
20. Galica AM, Hagedorn TJ, Dufour AB, Riskowski JL, Hillstrom HJ, Casey VA, et al. Valgus and plantar pressure loading: The Framingham foot study. *J Foot Ankle Res*. 2013;6:42.
21. Martínez-Nova A, Sánchez-Rodríguez R, Pérez-Soriano P, Llana-Belloch S, Leal-Muro A, Pedrera-Zamorano JD. Plantar pressures determinants in mild valgus. *Gait Posture*. 2010;32:425-7. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.06.015>
22. Mickle KJ, Munro BJ, Lord SR, Menz HB, Steele JR. Gait, balance and plantar pressures in older people with toe deformities. *Gait Posture*. 2011;34:347-51. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.05.023>
23. Buddhadev HH, Smiley AL, Martin PE. Effects of age, speed, and step length on lower extremity net joint moments and powers during walking. *Hum Mov Sci*. 2020;71:102611. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2020.102611>
24. Takahashi KZ, Worster K, Bruening DA. Energy neutral: The human foot and ankle subsections combine to produce near zero net mechanical work during walking. *Sci Rep*. 2017;7:15404. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15218-7>
25. Fleischer A, Patel J, Yalla S, Klein E, Landry K, Weil L Jr. Effects of valgus surgery on balance and gait in middle aged and older adults. *J Foot Ankle Surg*. 2022;61(4):798-801. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2021.11.019>
26. Lee JY, Ryoo HW, Ahn SY, Bok SK. Can a biomechanical foot orthosis affect gait in patients with valgus? A Pilot Study. *Ann Rehabil Med*. 2022;46(6):312-9. <https://doi.org/10.5535/arm.22118>
27. Winter DA, Patla AE, Patla AE, Frank JS, Walt SE. Biomechanical gaiting pattern changes in the fit and healthy elderly. *Phys Ther*. 1990;70:340-7. <https://doi.org/10.1093/ptj/70.6.340>
28. Browne MG, Franz JR. More push from your push-off: Joint-level modifications to modulate propulsive forces in old age. *PLoS One*. 2018;13:e0201407.
29. Wang XW, Wen Q, Li Y, Liu C, Zhao K, Zhao HM, et al. Scarf osteotomy for correction of valgus deformity in adolescents. *Orthop Surg*. 2019;11(5):873-8. <https://doi.org/10.1111/os.12539>
30. Menz HB, Marshall M, Thomas MJ, Rathod Mistry T, Peat GM, Roddy E. Incidence and progression of valgus: A prospective cohort study. *Arthritis Care Res*. 2023;75(1):166-73. <https://doi.org/10.1002/acr.24754>
31. Gaston MS, Rutz E, Dreher T, Brunner R. Transverse plane rotation of the foot and transverse hip and pelvic kinematics in diplegic cerebral palsy. *Gait Posture*. 2011;34:218-21. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.05.001>
32. Svoboda Z, Honzikova L, Janura M, Vidal T, Martinaskova E. Kinematic gait analysis in children with valgus deformity of the hindfoot. *Acta Bioeng Biomech*. 2014;16:89-93.
33. Kothari A, Dixon PC, Stebbins J, Zavatsky AB, Theologis T. Are flexible flat feet associated with proximal joint problems in children? *Gait Posture*. 2016;45:204-10. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.02.008>
34. Park C, Kang N, Jeon K, Park K. Quantifying the dynamic stability of gait patterns in people with valgus. *Appl Bionics Biomech*. 2021;2021:5543704. <https://doi.org/10.1155/2021/5543704>
35. Steinberg N, Finestone A, Noff M, Zeev A, Dar G. Relationship between lower extremity alignment and valgus in women. *Foot Ankle Int*. 2013;34(6):824-31. <https://doi.org/10.1177/1071100713478407>
36. Özgüçlü E, Kiliç E, Kaymak BA. A knee osteoarthritis connected with valgus-related pes planus. *J Biomech*. 2008;41(16):3523-4. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.08.021>
37. Shih KS, Chien HL, Lu TW, Chang CF, Kuo CC. Gait changes in individuals with bilateral valgus reduce first metatarsophalangeal loading but increase knee abductor moments. *Gait Posture*. 2014;40:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.02.011>
38. Kim Y. Effects of foot-toe orthoses on moment and range of motion of knee joint in individuals with valgus. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1162. <https://doi.org/10.3390/life13051162>
39. Golightly YM, Hannan MT, Dufour AB, Renner JB, Jordan JM. Factors associated with valgus in a community-based cross-sectional study of adults with and without osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. 2015;67:791-8. <https://doi.org/10.1002/acr.22517>
40. Canseco K, Long J, Smedberg T, Tarima S, Marks RM, Harris GF. Multisegmental foot and ankle motion analysis after valgus surgery. *Foot Ankle Int*. 2012;33(2):141-7. <https://doi.org/10.3113/FAI.2012.0141>
41. Dhukaram V, Hullin MG, Kumar SC. The Mitchell and Scarf osteotomies for valgus correction: A retrospective, comparative analysis using plantar pressures. *J Foot Ankle Surg*. 2006;45:400-9.
42. Saro C, Andren B, Wildemyr Z, Fellander-Tsai L. Outcome after distal metatarsal osteotomy for valgus: A prospective randomized controlled trial of two methods. *Foot Ankle Int*. 2007;28:778-87. <https://doi.org/10.3113/FAI.2007.0778>
43. Kim Y. Comparison of the effects of foot-toe orthoses on three-dimensional pelvic kinematics in individuals with valgus during gait. *Prosthet Orthot Int*. 2022;46(4):362-7. <https://doi.org/10.1097/PXR.0000000000000119>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Уdochkina Лариса Альбертовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии, Астраханский государственный медицинский университет
Researcher ID: 57191331798

AUTHORS' INFORMATION

Udochkina Larisa Albertovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Anatomy Department, Astrakhan State Medical University

Researcher ID: 57191331798

ORCID ID: 0000-0001-5016-0633

E-mail: udochkin-lk@mail.ru

Хлебников Юрий Витальевич, соискатель кафедры анатомии, Астраханский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0009-0002-5856-6587

E-mail: linguine@yandex.ru

Воронцова Ольга Ивановна, кандидат политических наук, доцент, руководитель лаборатории «Биомеханики движений и искусственного интеллекта», Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева

Researcher ID: 57209692499

ORCID ID: 0000-0002-4037-3990

E-mail: aspuvorontsova@gmail.com

Капитонова Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

SPIN-код: 5647-3218

Author ID: 121504

E-mail: kmarina@unimas.my

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Астраханского государственного медицинского университета (№ государственной регистрации 122061600021-9). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:****Капитонова Марина Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

Кота Самарахан, Саравак 94300, Малайзия

Тел.: +60 (176) 243699

E-mail: kmarina@unimas.my

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: УЛА, КМЮ

Сбор материала: ХВЮ, ВОИ

Анализ полученных данных: УЛА, ХВЮ, ВОИ, КМЮ

Подготовка текста: ХВЮ, ВОИ

Редактирование: УЛА, КМЮ

Общая ответственность: КМЮ

Поступила 15.06.23

Принята в печать 23.11.23

ORCID ID: 0000-0001-5016-0633

E-mail: udochkin-lk@mail.ru

Khlebnikov Yuri Vitalievich, PhD Student, Anatomy Department, Astrakhan State Medical University

ORCID ID: 0009-0002-5856-6587

E-mail: linguine@yandex.ru

Vorontsova Olga Ivanovna, Candidate of Political Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Biomechanics and Artificial Intelligence, Astrakhan State University named after V.N. Tatischev

Researcher ID: 57209692499

ORCID ID: 0000-0002-4037-3990

E-mail: aspuvorontsova@gmail.com

Kapitonova Marina, MD, PhD, Professor, Professor of Anatomy, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

SPIN: 5647-3218

Author ID: 121504

E-mail: kmarina@unimas.my

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The research was carried out in accordance with the research plan of Astrakhan State Medical University (state registration number – 122061600021-9). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:****Marina Kapitonova**, MD, PhD

Professor, Professor of Anatomy, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Kota Samarahan 94300, Malaysia

Tel.: +60 (176) 243699

E-mail: kmarina@unimas.my

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ULA, KM

Data collection: KhVYu, VOI

Analysis and interpretation: ULA, KhVYu, VOI, KM

Writing the article: KhVYu, VOI

Critical revision of the article: ULA, KM

Overall responsibility: KM

Submitted 15.06.23

Accepted 23.11.23

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-562-570

ПРОДЛЁННАЯ ПЛЕКСУСНАЯ БЛОКАДА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЯХ

О.Н. ЯМЩИКОВ^{1,2}, А.П. МАРЧЕНКО^{1,2}, С.А. ЕМЕЛЬЯНОВ^{1,2}, О.Д. ИВАНОВА³, Р.А. МАРЧЕНКО⁴, С.А. ИГНАТОВА¹

¹ Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Медицинский институт, Тамбов, Российская Федерация.

² Городская клиническая больница г. Котова, Котовск, Российская Федерация

³ Городская клиническая больница № 3 им. И.С. Долгушина, Тамбов, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, пос. Новый, Московская область, Российская Федерация

В статье приведён обзор методов продлённой плексусной блокады (ППБ). Рассмотрены показания и противопоказания к её применению. Обозначены требования к профессиональным навыкам и оснащению, которые необходимы для проведения ППБ. Также в статье описаны доступы к плечевому сплетению, такие как надключичный, подключичный, межлестничный. В основе данной статьи лежит обоснование целесообразности применения ППБ, приведены её преимущества и возможные осложнения, а так же изложены основные принципы безопасного выполнения данного вида регионарной анестезии: знание анатомо-топографических ориентиров, использование ультразвуковой навигации и нейростимуляции для определения направления и положения кончика иглы. При мышечном ответе в 0,5-0,3 мА при использовании нейростимуляции можно утверждать о максимально близком расположении кончика иглы относительно нервного волокна, а при мышечном ответе в 0,2 мА – о расположении кончика иглы в самом нервном волокне, что недопустимо при выполнении плексусных и проводниковых блокад. При правильном и безопасном проведении блокад нервных сплетений и нервных стволов и особенно с возможностью продления анестезии и проведения послеоперационного обезболивания мы получаем идеальный вариант анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств и лечения послеоперационной боли, который имеет много преимуществ и у которого отсутствуют недостатки других видов местного и общего обезболивания. При составлении данного обзора литературы были использованы базы литературных источников, такие как Elibrary, PubMed и Google Scholar. Критериями поиска были ключевые слова: плечевое сплетение, регионарная анестезия, продлённая плексусная блокада, ультразвуковая навигация, нейростимуляция, катетерные технологии.

Ключевые слова: плечевое сплетение, регионарная анестезия, продлённая плексусная блокада, ультразвуковая навигация, нейростимуляция, катетерные технологии.

Для цитирования: Ямщиков ОН, Марченко АП, Емельянов СА, Иванова ОД, Марченко РА, Игнатова СА. Продлённая плексусная блокада при оперативных вмешательствах на верхних конечностях. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):562-70. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-562-570>

PROLONGED BRACHIAL PLEXUS BLOCKADE FOR UPPER LIMB SURGERY

O.N. YAMSHCHIKOV^{1,2}, A.P. MARCHENKO^{1,2}, S.A. EMELIANOV^{1,2}, O.D. IVANOVA³, R.A. MARCHENKO⁴, S.A. IGNATOVA¹

¹ Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, Tambov, Russian Federation

² City Clinical Hospital of Kotovsk, Kotovsk, Russian Federation

³ I.S. Dolgushin City Clinical Hospital № 3, Tambov, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, village Novyy, Moscow region, Russian Federation

This article overviews the various prolonged plexus block (PB) methods. It discusses the indications and contraindications for this technique and the professional skills and equipment needed. The article also describes different approaches to a brachial plexus block (BPP): interscalene, supraclavicular, infraclavicular, and axillary. The article presents the rationale for using PB, its advantages and possible complications, and outlines the basic principles for its safe performance. Knowledge of anatomical and topographic landmarks, ultrasound navigation, and neurostimulation are utilized to determine needle position. Neurostimulation should be used to ensure the needle is placed correctly to achieve a muscle response with a current of 0.3-0.5 mA. A muscle response with a current of 0.2 mA occurs only when the needle tip is positioned intraneurally, which is unacceptable when performing plexus and nerve conduction blocks. This technique can provide prolonged anesthesia and postoperative pain relief by correctly and safely blocking nerve plexuses and trunks. It is an ideal option for anaesthesiologic support during surgical interventions and treating postoperative pain. This approach has many advantages and does not have the disadvantages associated with other types of local and general anesthesia. In this literature review, we used databases such as eLIBRARY, PubMed, and Google Scholar to search for articles related to regional anesthesia, specifically, BPP. We narrowed our search by using keywords including ultrasound navigation, neurostimulation, and catheter-based techniques.

Keywords: Brachial plexus, regional anesthesia, prolonged plexus block, ultrasound navigation, neurostimulation, catheter-based techniques.

For citation: Yamshchikov ON, Marchenko AP, Emelyanov SA, Ivanova OD, Marchenko RA, Ignatova SA. Prodlyonnaya pleksusnaya blokada pri operativnykh vmeshatel'stvakh na verkhnikh konechnostyakh [Prolonged brachial plexus blockade for upper limb surgery]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):562-70. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-562-570>

Во время выполнения хирургических операций в области плеча, предплечья и кисти применяются различные методы анестезиологического обеспечения, в том числе местная и общая анестезия. Регионарное обезболивание с применением периферических блокад находит всё большее применение в анестезиологической практике ввиду своих неоспоримых преимуществ [1].

Плексусная анестезия – это регионарная анестезия нервных образований, которая достигается за счёт введения местного анестетика в область нервных сплетений, иннервирующих конечность. Плексусная блокада обладает рядом положительных свойств таких как наличие у пациента самостоятельного дыхания; сохранение речи, что позволяет осуществлять контроль за уровнем сознания пациента и его общим состоянием; стабильные гемодинамические показатели; избирательное воздействие на селективный, вегетативный или моторный компоненты; минимальное количество осложнений, в том числе тяжёлых инфекционных осложнений, связанных с нейроаксиальными блокадами (эпидуральный абсцесс, менингит) [2].

ППБ – это блокада нервных сплетений с использованием катетерной техники, включающая многократное использование микрокатетера для введения местного анестетика. Преимуществами такого вида блокад являются хорошее обезболивание, снижение побочных эффектов, связанных с опиоидами и нестероидными противовоспалительными средствами, снижение послеоперационной тошноты и рвоты, улучшение качества сна, более ранняя реабилитация пациентов и снижение сроков госпитализации [3].

ППБ плечевого сплетения чаще всего выполняется для облегчения послеоперационной боли при хирургических вмешательствах на верхних конечностях. Другие показания к длительной перинеуральной инфузии местного анестетика включают лечение хронической онкологической боли, фантомной боли в конечностях, а также сложного регионарного болевого синдрома. Кроме того, имеются сведения о клинических случаях и небольшое количество зарубежных исследований, продемонстрировавших использование ППБ плечевого сплетения для индукции симпатэктомии и вазодилатации с целью улучшения кровотока после сосудистых травм, операций по трансплантации и реплантации верхней конечности [4].

Существуют абсолютные и относительные противопоказания для проведения ППБ. К абсолютным противопоказаниям можно отнести различные воспалительные заболевания и процессы в мягких тканях, аллергические реакции на сам анестетик, наличие у пациента заболеваний нервно-психического характера. Не применяется плексусная блокада у пациентов с гипокоагуляционным синдромом и тяжёлым декомпенсированным шоком. Относительными противопоказаниями к проведению регионарных блокад являются: трудности придания больному нужного положения для выполнения анестезии; судороги, не поддающиеся полноценной фармакологической коррекции; высокий риск нарушения проходимости дыхательных путей, а так же анатомические аномалии (врождённые или приобретённые), из за которых применение блокады невозможно. Врач, проводящий блокаду, должен обладать достаточным опытом проведения данного вида обезболивания, а также иметь квалифицированный персонал и оборудование для лечения любого осложнения регионарной блокады [5].

В первые 1-2 суток с момента проведения хирургической операции пациент способен испытывать столь сильную боль в конечности, что она может быть сравнима с таковой при проведении самой операции, что заставляет прибегать к интенсивному обезболиванию вплоть до назначения наркотических анальгети-

During surgical procedures on the shoulder, forearm, and hand, anesthesia is administered using various methods, such as local and general anesthesia. Peripheral blocks are increasingly used in anesthesiology due to their undeniable advantages [1].

Plexus anesthesia is a type of regional anesthesia that involves injecting a local anesthetic into the nerve plexuses responsible for motor and sensory innervation of the upper and lower extremities. This type of anesthesia has multiple advantages. It enables patients to breathe independently, communicate verbally with medical staff, maintain stable hemodynamic parameters, and selectively affect sensory or motor components. There is also a lower risk of severe complications, such as meningitis or epidural abscess, which can occur with other nerve blockades [2].

Prolonged neural blockade, known as continuous peripheral nerve block (cPNB), involves the percutaneous insertion of a catheter near a target nerve or plexus through which local anesthetic is administered. This method offers several benefits, including effective pain relief, fewer side effects associated with opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs, reduced postoperative nausea and vomiting, improved sleep quality, earlier patient rehabilitation, and reduced length of stay in hospitals [3].

Continuous BPB is a preferred method of regional anesthesia for alleviating postoperative pain in upper extremity surgeries. Other indications for perineural local anesthetic infusion include treating chronic cancer pain, phantom limb pain, and complex regional pain syndrome (CRPS) by infusing local anesthetic. A limited number of publications also report that BPB can initiate sympathetomy-like effects and vasodilation, which helps to improve blood flow after vascular injury, transplantation, and upper limb replantation [4].

Certain conditions make it unsafe to use cPNB. Absolute contraindications include inflammatory processes in soft tissues, allergic reactions to the anesthetic used, and neuropsychiatric diseases. cPNB is also contraindicated in hypocoagulation disorders or decompensated shock. On the other hand, relative contraindications to regional blockades include difficulties in proper patient positioning for anesthesia, seizures that are not controlled by anti-seizure medication, a high risk of airway obstruction, and congenital or acquired malformations. The physician who performs the block should have enough experience in this type of anesthesia, and qualified personnel and equipment should be available in case of any complications arising from the regional block [5].

Without administering a peripheral blockade, the patient may experience severe pain in the limb during the first 1-2 days after surgery. This pain can be so intense that it is comparable to intraoperative pain. As a result, it may be necessary to provide intensive pain relief, including the administering of narcotic analgesics. In addition to emotional distress, pain syndrome can delay recovery and extend the hospital stay. Due to the peripheral blockade of pain impulses, the cPNB provides adequate pain relief while maintaining the patient's consciousness. cPNB on the operated limb eliminates pain and significantly improves microcirculation, positively impacting regenerative processes in postoperative wounds. Ayzenberg VL et al (2014) confirmed that postoperative complications such as flap necrosis, severe swelling, pain, and contractures occur in 28.7-32.4% of hand injuries. The development of these complications is directly related to the microcirculatory status in injured tissues [3].

The brachial plexus is a complex anatomical structure crucial in providing nerve supply to the upper limb, shoulder, and chest (Fig.1). Owing to its complex form and longitudinal course, the

ков. Помимо дискомфорта, болевой синдром может увеличить сроки реабилитации и стационарного лечения. За счёт периферической блокады болевой импульсации ППБ обеспечивает адекватное обезболивание при сохранении сознания пациента. При использовании ППБ на оперируемой конечности, помимо устранения болевого синдрома, значительно улучшается микроциркуляция в оперируемых тканях, что оказывает положительное влияние на регенерационные процессы в области операции. Этот тезис подтверждается данными Айзенберга ВЛ и соавт., которые указывают, что в 28,7-32,4% травм кисти после хирургического вмешательства наступают такие осложнения, как некроз лоскутов, выраженный отёк и болевой синдром, развитие контрактур, которые напрямую зависят от состояния капиллярного кровотока в травмированных тканях [3].

Плечевое сплетение представляет собой сложную анатомическую структуру, выполняющую важную функцию: обеспечивающую иннервацию верхней конечности, плеча и верхней части грудной клетки (рис. 1). Из-за своей особой формы и продольного хода плечевое сплетение может быть сложно концептуализировать в трёх измерениях, что усложняет оценку в стандартных ортогональных плоскостях визуализации [6].

Для качественного проведения ППБ анестезиолог должен иметь точное представление о расположении всех «заинтересованных» анатомических образований, в том числе сосудов, нервов, уметь ориентироваться по взаимному расположению костных выступов и анатомических структур. Предварительный анализ литературы показал, что основной причиной неудачных блокад является отсутствие постоянных анатомо-топографических ориентиров и трудности с определением положения иглы в тканях. Визуализация анатомических ориентиров, при проведении анестезиологического пособия является базисом его эффективного и безопасного выполнения [7].

Существуют косвенные и прямые способы идентификации нервных образований. К косвенным способам относится метод с использованием нейростимулятора (рис. 2). При этом методе

brachial plexus can be challenging to conceptualize in three dimensions, which complicates evaluations in standard orthogonal imaging planes [6].

To perform effective cPNB, all relevant anatomical structures, including nerves and blood vessels, must be precisely located. It is also essential to navigate based on the relative positions of bone protrusions and other anatomical landmarks. Based on the analysis of the available literature, it was concluded that the primary cause of failed nerve blocks is the lack of permanent anatomical and topographic reference points and challenges in precisely determining the needle's location within the tissues. To carry out anesthesia safely and effectively, it is essential to visualize these anatomical landmarks throughout the procedure [7].

There are two methods to identify nerve structures: indirect and direct. One indirect method involves using a neurostimulator (Fig. 2) with a special needle for conduction anesthesia. The negative pole of the neurostimulator is attached to the needle, and the positive pole is fixed on the patient's body (Fig. 3). As the needle tip approaches the nerve fiber, the muscle response increases, and as it moves away from the nerve, the muscle response decreases.

Some experts suggest that the minimum muscle response occurs when the needle tip is as close as possible to the nerve fiber, with a current intensity of 0.5 mA and a pulse width of 0.1 ms. If the current intensity of 0.2 mA leads to muscle response, it indicates that the needle is directly in the nerve. The improper positioning of the needle may cause injury while administering anesthesia [8].

Ultrasound-guided navigation allows for direct visualization of anatomical structures, which enables accurate nerve blocks. This technique involves achieving adequate anesthesia by visualizing the positioning needle, the injection site, and the anatomical landmarks. As a result, conduction and PB complications can be prevented, and drug dosage can be reduced significantly (Fig. 4) [9].

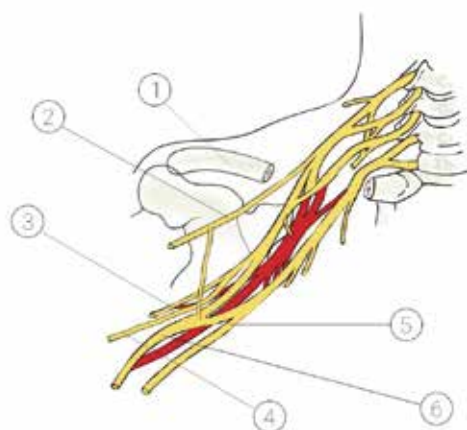


Рис. 1 Анатомия плечевого сплетения: 1 – ключица, 2 – подмышечный нерв, 3 – мышечно-кожный нерв, 4 – лучевой нерв, 5 – локтевой нерв, 6 – срединный нерв

Fig. 1 Anatomy of the brachial plexus: 1 – clavicle, 2 – axillary nerve, 3 – musculocutaneous nerve, 4 – radial nerve, 5 – ulnar nerve, 6 – median nerve



Рис. 2 Нейростимулятор «Stimuplex® HNS 12» (B. Braun Melsungen AG, Germany)

Fig. 2 Stimuplex® HNS 12 Nerve Stimulator (B. Braun Melsungen AG, Germany)

применяют специальную нейростимуляционную иглу для проводниковой анестезии. Отрицательный полюс нейростимулятора присоединяют к игле, а положительный фиксируют на теле пациента (рис. 3). При приближении кончика иглы к нервному волокну мышечный ответ возрастает, а при удалении от нерва, наоборот, уменьшается.

Существуют мнения, что при максимально близком расположении конца иглы по отношению к нервному волокну минимальный мышечный ответ возникает при параметрах стимуляции 0,5 мА и длительности импульса в 0,1 мс. При этом при стимуляции 0,2 мА и мышечном ответе можно говорить о том, что игла располагается непосредственно в нерве, и возникает риск травмирования при введении анестетика [8].

Для прямой визуализации анатомических структур используют ультразвуковую навигацию. Благодаря использованию такой техники можно добиться эффективной анальгезии за счёт непосредственной визуализации иглы, зоны введения анестетика и анатомо-топографических образований, что позволяет значительно снизить необходимую дозу препарата, а также избежать возможных осложнений проводниковых и плексусных блокад (рис. 4) [9].

Важным условием для успешного выполнения блокады является расположение ультразвукового датчика и иглы в одной плоскости, так как в этом случае игла будет видна по всей длине. Точная верификация положения иглы значительно облегчает проведение плексусной блокады [10].

Для проведения ППБ используются: игла-проводник, катетер, магистраль удлинительная инфузионная, антибактериальный фильтр. Для установки периферического катетера иглы используют как специализированные (катетер на игле в наборе для продлённой проводниковой анестезии) (рис. 5), так и эпидуральные иглы Туохи или специализированные иглы Туохи (рис. 6). Такие иглы можно использовать как проводник для постановки катетера к плечевому сплетению, при этом катетер будет отклоняться от линии хода иглы [11].



Рис. 3 Игла для проводниковой анестезии «Stimuplex® А» (B. Braun Melsungen AG, Germany)

Fig. 3 Insulated nerve block needle Stimuplex® A (B. Braun Melsungen AG, Germany)

The ultrasound beam and the needle tip must be positioned in the same imaging plane for a successful plexus blockade. This ensures that the entire length of the needle is visible, making it easier to verify its position accurately. Verification of the proper needle placement greatly facilitates the PB procedure [10].

Performing cPNB requires a guide needle, catheter, infusion extension line, and antibacterial filter. Specialized needles are used to place a peripheral catheter, including the catheter-over-needle assembly for prolonged conduction anesthesia, Tuohy epidural needles, or specialty Tuohy epidural needles. These needles permit easy catheter placement for continuous use while the catheter deviates from the axial of the needle [11].

There are different ways to access the brachial plexus, including interscalene, supraclavicular, subclavian, and axillary. The

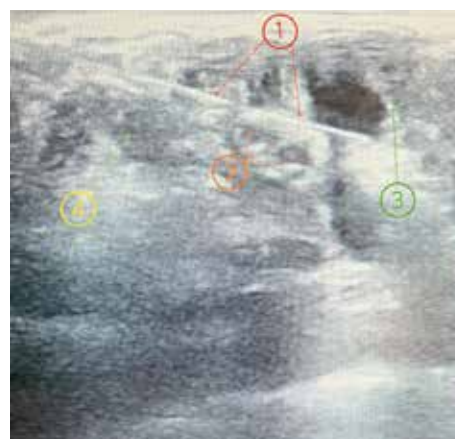


Рис. 4 Ультразвуковая картина контроля при блокаде плечевого сплетения получена с помощью ультразвуковой диагностической системы «Mindray M5» (Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, China). 1 – проводниковая игла, 2 – плечевое сплетение, 3 – передняя лестничная мышца, 4 – средняя лестничная мышца

Fig. 4 In-plane ultrasound image of a BPB showing the trajectory of the needle. 1 – Tuohy needle, 2 – brachial plexus, 3 – anterior scalene muscle, 4 – middle scalene muscle. Mindray M5 Diagnostic Ultrasound System (Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, China)



Рис. 5 Набор «Contiplex® D» (B. Braun Melsungen AG, Germany) для ППБ

Fig. 5 Contiplex® D Set (B. Braun Melsungen AG, Germany) for cPNB

Имеется несколько доступов к плечевому сплетению: межлестничный, надключичный, подключичный и подмышечный. Выбор нужного доступа для блокады плечевого сплетения, выбор местного анестетика и его дозы будут зависеть от места, объёма и продолжительности оперативного вмешательства, потребности в анальгезии в послеоперационном периоде, а также состояния пациента и имеющегося оснащения [12].

Подмышечная блокада является, пожалуй, самой простой и, в то же время, безопасной в плане осложнений. Проведение анестезии при аксиллярном доступе позволяет проводить оперативные вмешательства на локте, предплечье и кисти, но данный метод не используется для ППБ, в связи с неудобством постановки катетера в подмышечную область. ППБ может быть выполнена межлестничным, над- и подключичным доступами [13].

По данным Sahin MS et al (2019), впервые продлённая блокада с помощью катетерной технологии была использована при лечении острой и хронической боли Ансбро и соавторами в 1958 году с помощью надключичной техники [14].

ППБ межлестничным доступом позволяет проводить оперативные вмешательства на плече, акромиальном конце ключицы, верхней части плечевой кости. Наиболее распространёнными блокадами межлестничным доступом считаются техники по Винни и Мейер. Техника блокады заключается во введении раствора местного анестетика вдоль всех нервных стволов. При данном доступе глубина введения иглы обычно составляет 1,5-3 см. Ориентирами являются такие образования, как передняя и средняя лестничные мышцы, плечевое сплетение (рис. 7) [15].

ППБ межлестничным доступом, за счёт введения анестетика в установленный катетер, обеспечивает адекватную анальгезию в послеоперационном периоде. Однако, при выполнении блокады таким доступом, анестезиолог может ввести анестетик в позвоночную артерию, эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное пространство. Возможна также блокада диафрагмального и возвратного гортанного нерва, а при блокаде звёздчатого узла возникает триада Горнера [15]. Чаще всего анестезиолог встречается с синдромом Горнера (частота встречаемости 80-100%), который, как правило, не имеет клинически значимых последствий, и симптомы которого купируются самостоятельно через какое-то время до регресса блокады [16]. Блокада диафрагмального нерва на стороне проведения регионального обезболивания является наиболее опасным осложнением,



Рис. 6 Набор «Contiplex® Tuohy» (B. Braun Melsungen AG, Germany) для ППБ

Fig. 6 Contiplex® Tuohy Set (B. Braun Melsungen AG, Germany) for cPNB

selection of the appropriate method for BPB, the proper dose, and the type of local anesthesia depends on several factors, including the location, duration, and extent of the surgery, the need for postoperative pain relief, the general health condition of the patient, and the availability of required equipment [12].

The axillary approach to the brachial plexus nerve block is a simple and safe anesthesia method with minimal complications. It is used for surgical interventions on the elbow, forearm, and hand. However, it is unsuitable for performing cPNB due to the inconvenience of placing a catheter in the axillary region. cPNB can be performed using the interscalene, supraclavicular, and infraclavicular approaches [13].

Sahin MS et al (2019) reported that Ansbro and colleagues performed the first cPNB using the catheter technique to treat acute and chronic pain in 1958 via the supraclavicular approach [14].

The interscalene approach to perform cPNB is commonly used for surgical procedures on the shoulder, acromial end of the clavicle, and upper part of the humerus. The Winnie and Meyer techniques are the most frequently used methods for performing interscalene blockades. A local anesthetic solution is injected along all nerve trunks during the procedure. The needle is typically inserted to a depth of 1.5-3 cm, using the anterior and middle scalene muscles and the brachial plexus as landmarks (Fig. 7) [15].

The interscalene approach for performing cPNB involves an anesthetic infusion via a catheter, providing effective pain relief in the postoperative period. However, there are potential complications involved with this approach, such as the possibility of injecting the anesthetic into the vertebral artery, epidural, subdural, or



Рис. 7 Ультразвуковая картина блокады плечевого сплетения межлестничным доступом получена с помощью ультразвуковой диагностической системы «Mindray M5» (Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, China). 1 – передняя лестничная мышца, 2 – средняя лестничная мышца, 3 – плечевое сплетение

Fig. 7 An ultrasound image of the BPB using the interscalene approach. 1 – anterior scalene muscle, 2 – middle scalene muscle, 3 – brachial plexus. Mindray M5 Diagnostic Ultrasound System (Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, China).

что в значительной мере снижает частоту использования данной методики [17].

ППБ надключичным доступом позволяет выполнять оперативные вмешательства на плечевой кости, локтевом суставе и кисти. Блокада плечевого сплетения надключичным доступом впервые была проведена Kulenkampff в 1911 г. [13].

Техника выполнения: в положении на спине проводят блокаду плечевого сплетения, под ультразвуковым контролем к плечевому сплетению проводят иглу Туохи (рис. 8).

Далее, через просвет иглы, к плечевому сплетению проводится катетер на расстояние не более 3 см от дистального конца иглы (рис. 9, 10).

При фиксации катетера предлагается использовать прозрачную адгезивную повязку, позволяющую ежедневно контролировать распространение местного анестетика [18]. К осложнениям, возникающим при проведении блокады плечевого сплетения надключичным доступом, относят повреждение купола плевры и лёгкого с развитием пневмоторакса, гемоторакса, а также возможно возникновение синдрома Горнера или блокада диафрагмального нерва [19].

Использование ППБ подключичным доступом позволяет обезболить оперативное вмешательство и реабилитационный период после выполнения манипуляций дистальнее средней трети плеча. Блокада плечевого сплетения подключичным доступом, предложенная Babitzki в 1918, является модификацией надключичного доступа по Kulenkampff. Правильное позиционирование имеет важное значение для блокады плечевого сплетения подключичным доступом. Обычно пациент занимает положение лёжа на спине. При отведении руки ключица смещается вниз, уходя в сторону от иглы. Если же рука опущена вдоль тела, то игла

subarachnoid space. The phrenic and recurrent laryngeal nerves may also be affected, and the stellate ganglion blockade can lead to Horner's triad. [15]. Horner's syndrome is a common complication with an incidence rate of 80-100%. However, symptoms of this syndrome usually resolve as the blockade regresses [16]. On the other hand, phrenic nerve palsy is a significant complication that potentially limits the use of regional anesthesia, particularly in high-risk patients [17].

Performing surgical interventions on the humerus, elbow joint, and hand is possible with a cPNB using a supraclavicular approach. Kulenkampff first used this technique in 1911 [13].

cPNB is performed with ultrasound guidance in the supine position to access the brachial plexus using a Tuohy needle (Fig. 8).

Subsequently, a catheter is directed through the Tuohy needle to reach the brachial plexus. The catheter should be threaded no more than 3 cm from the needle's distal end (Fig. 9, 10).

When performing a BPB using a supraclavicular approach, it is recommended to use transparent adhesive film dressings. This allows for daily monitoring of the spread of local anesthetic. Possible complications include damage to the dome of the pleura and lung, which can lead to the development of pneumothorax or hemothorax. Horner's syndrome or phrenic nerve block may also occur [19].

The subclavian approach for cPNB is suitable for rehabilitation after performing manipulations distal to the middle third of the shoulder. The infraclavicular approach for BPB was proposed by Babitzki in 1918 as a modification of the supraclavicular approach, according to Kulenkampff. Proper positioning is crucial in BPB via the infraclavicular approach. Usually, the patient is in a



Рис. 8 Позиция ультразвукового датчика ультразвуковой диагностической системы «Mindray M5» (Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, China) в надключичной области. 1 – ультразвуковой датчик, 2 – игла Туохи

Fig. 8 The setup for ultrasound guided the BPB. The patient is positioned supine, and the transducer is aligned in the supraclavicular region. 1 – ultrasonic sensor, 2 – Tuohy needle. Mindray M5 Diagnostic Ultrasound System (Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, China)



Рис. 9 Проведение катетера через просвет иглы Туохи из набора Perifix ONE (B. Braun Melsungen AG, Germany). 1 – катетер, 2 – игла Туохи

Fig. 9 The catheter is directed through the Tuohy needle of Perifix® ONE set (B. Braun Melsungen AG, Germany). 1 – catheter, 2 – Tuohy needle



Рис. 10 Ультразвуковая картина проведённого к плечевому сплетению катетера получена с помощью ультразвуковой диагностической системы «Mindray M5» (Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, China). 1 – катетер, 2 – плечевое сплетение

Fig. 10 An ultrasound image of a catheter placed to the brachial plexus. 1 – catheter, 2 – brachial plexus. Mindray M5 Diagnostic Ultrasound System (Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co., Ltd, China)

упрётся в ключицу. Позиционирование ультразвукового датчика в подключичной области производится в парасагитальной плоскости под ключицей. Однако, при указанном расположении возрастает риск возникновения пневмоторакса и повреждения лёгких в сочетании с отсутствием анестезии области плечевого сустава ввиду глубокого расположения нервных стволов [20].

При выборе метода анестезии необходимо учитывать методики, при которых, анальгезия в интра- и послеоперационном периодах наиболее эффективна, а влияние на системы жизнеобеспечения и гомеостаз наиболее минимальны [2].

Таким образом, можно заключить, что ППБ, за счёт периферической блокады болевой импульсации позитивно влияет на результаты лечения, обеспечивая эффективное обезболивание в периоперационном периоде, способствуя быстрой реабилитации пациентов, что в значительной степени сокращает продолжительность стационарного лечения.

supine position. When the arm is abducted, the clavicle moves downwards, away from the needle. If the arm is lowered along the body, the needle will be up against the clavicle. The ultrasound sensor must be positioned in the subclavian region in the parasagittal plane under the clavicle. However, it needs to be noted that this location poses a higher risk of pneumothorax and lung damage. In addition, due to the deep location of the nerve trunks, there may be insufficient anesthesia in the shoulder joint area [20].

When selecting an anesthesia method, it is crucial to consider the most effective techniques for pain management during the intra- and postoperative periods while minimizing the impact on vital organs and homeostasis [2].

Therefore, we can infer that peripheral blockade of pain, achieved through cPNB, benefits treatment outcomes. This includes providing effective pain relief during the perioperative period and promoting rapid rehabilitation of patients. As a result, the length of hospital stay is significantly reduced.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаряев РВ. Стратегия периоперационного регионарного обезболивания. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2016;10(4):220-30. <https://doi.org/10188.21/1993-6508-10-4-220-230>
2. Оруджева СА, Звягин АА, Агафонова СИ, Усу Олаку ВЮ, Герасимова ЮА. Анестезия у больных с хирургической инфекцией. Выбор метода. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2014;1:24-30.
3. Айзенберг ВЛ, Ульрих ГЭ, Цыпин ЛЕ, Заболотский ДВ. Продлённые периферические и центральные блокады в послеоперационном периоде. Отдельные главы из монографии: «Регионарная анестезия в педиатрии». *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014;8(4):41-9. <https://doi.org/10.17816/RA36251>
4. Clifford SP, Maggard BD, Hines KM. Prolonged continuous infraclavicular brachial plexus perineural infusion following replantation of a mid-humeral amputation. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019;7:2050313X18823094. <https://doi.org/10.1177/2050313X18823094>
5. Сатвалдиева ЭА., Сабиров ДМ. Регионарная анестезия у детей: современное состояние и решение проблемы. *Вестник экстренной медицины*. 2009;10(4):5-10.

REFERENCES

1. Garyaev RV. Strategiya perioperatsionnogo regionarnogo obezbolivaniya [Strategy for perioperative regional anesthesia]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2016;10(4):22-30. <https://doi.org/10188.21/1993-6508-10-4-220-230>
2. Orudzheva SA, Zvyagin AA, Agafonova SI, Usu Olaku VYu, Gerasimova YuA. Anesteziya u bol'nykh s khirurgicheskoy infektsiei. Vybora metoda [Anesthesia in patients with surgical infection. Choice of method]. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchyonka*. 2014;1:24-30.
3. Ayzenberg VL, Ulrikh GE, Tsylin LE, Zabolotskiy DV. Prodlionnye perifericheskie i tsentral'nye blokady v posleoperatsionnom periode. Otdel'nye glavy iz monografii «Regionarnaya anesteziya v pediatrii» [Prolonged peripheral and central blocks in the postoperative period. Separate chapters from the monograph "Regional anesthesia in pediatrics"]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli* 2014;8(4):41-9. <https://doi.org/10.17816/RA36251>
4. Clifford SP, Maggard BD, Hines KM. Prolonged continuous infraclavicular brachial plexus perineural infusion following replantation of a mid-humeral amputation. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019;7:2050313X18823094. <https://doi.org/10.1177/2050313X18823094>
5. Satvaldieva EA, Sabirov DM. Regionarnaya anesteziya u detey: sovremennoe sostoyanie i reshenie problemy [Regional anesthesia in children: The current state and solution of the problem]. *Vestnik ekstreynoy meditsiny*. 2009;10(4):5-10.

6. Gilcrease-Garcia BM, Deshmukh SD, Parsons MS. Anatomy, imaging, and pathologic conditions of the brachial plexus. *Radiographics*. 2020;40(6):1686-714. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200012>
7. Светлов ВА, Козлов СП, Зайцев АЮ, Ващинская ТВ, Крайник ВМ. Периферические блокады в пластической и реконструктивной хирургии: современные тенденции и перспективы. *Анестезиология и реаниматология*. 2013;2:44-9.
8. Левченко ОК. Проблемы обезболивания у пациентов с заболеваниями крови. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2015;9(1):5-13.
9. Заболотский ДВ, Малашенко НС, Маньков АВ. Ультразвуковая навигация инвазивных манипуляций в анестезиологии. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;113(6):15-20.
10. Заболотский ДВ, Ульрих ГЭ, Малашенко НС, Кулев АГ. Ультразвук в руках анестезиолога – эксклюзив или рутина? *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2012;6(1):5-10.
11. Marhofer P, Chan VW. Ultrasound-guided regional anesthesia: Current concepts and future trends. *Regional Anesthesia*. 2007;104:265-9. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000260614.32794.7b>
12. Cho CH, Song KS, Min BW, Jung GH, Lee YK, Shin HK. Efficacy of interscalene block combined with multimodal pain control for postoperative analgesia after rotator cuff repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(2):542-7. <https://doi.org/10.1007/s00167-012-2272-3>
13. Загреков ВИ. Выбор техники блокады плечевого сплетения при операциях на верхних конечностях. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2008;2(3):49-57.
14. Sahin MS, Cakmak G, Birtay T. Comparison of single-dose infraclavicular brachial plexus block and continuous infraclavicular brachial plexus block applications in the treatment of finger amputations. *J Hand Microsurg*. 2019;11(3):134-9. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681115>
15. Сафронов НФ, Кравцов СА, Власов СВ. Новый способ межлестничной блокады плечевого сплетения. *Анестезиология и реаниматология*. 2008;2:49-57.
16. Овечкин АМ, Политов МЕ, Морозов ДВ. Неврологические осложнения регионарной анестезии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2018;12(1):6-14. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-1-6-14>
17. Крылов СВ, Пасечник ИН, Капырина МВ. Результаты оценки безопасности использования продлённой проводниковой анальгезии плечевого сплетения межлестничным доступом при артроскопических операциях на плечевом суставе. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Естественные и технические науки*. 2019;2(6):147-51.
18. Marhofer P. Ultrasound guidance in regional anaesthesia: Principles and practical implementation. Oxford University Press; 2010. pp. 57-62.
19. Царёв АП, Тарасов АН, Куренков ЕЛ, Недзвецкий СВ. Возможные осложнения проводниковой анестезии плечевого сплетения. *Вестник ЮУрГУ*. 2012;28:73-8.
20. Ревенко ТА, Поспелов ЛС. Анестезия плечевого сплетения при лечении вывихов и переломов костей верхней конечности в амбулаторной практике. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 1969;1:40-2.
6. Gilcrease-Garcia BM, Deshmukh SD, Parsons MS. Anatomy, imaging, and pathologic conditions of the brachial plexus. *Radiographics*. 2020;40(6):1686-714. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200012>
7. Svetlov VA, Kozlov SP, Zaytsev AYU, Vashchinskaya TV, Kraynik VM. Perifericheskie blokady v plasticheskoy i rekonstruktivnoy khirurgii: sovremennye tendentsii i perspektivy [Peripheral blocks in plastic and reconstructive surgery: Current trends and perspectives]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2013;2:44-9.
8. Levchenko OK. Problemy obezbolivaniya u patsientov s zabolevaniyami krovi [Problems of anesthesia in patients with blood diseases]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2015;9(1):5-13.
9. Zabolotskiy DV, Malashenko NS, Mankov AV. Ul'trazvukovaya navigatsiya invazivnykh manipulyatsiy v anesteziologii [Ultrasound navigation of invasive manipulations in anesthesiology]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;113(6):15-20.
10. Zabolotskiy DV, Ulrikh GE, Malashenko NS, Kulev AG. Ul'trazvuk v rukakh anesteziologa – eksklyuziv ili rutina? [Ultrasound in the hands of an anesthesiologist – exclusive or routine?]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2012;6(1):5-10.
11. Marhofer P, Chan VW. Ultrasound-guided regional anesthesia: Current concepts and future trends. *Regional Anesthesia*. 2007;104:265-9. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000260614.32794.7b>
12. Cho CH, Song KS, Min BW, Jung GH, Lee YK, Shin HK. Efficacy of interscalene block combined with multimodal pain control for postoperative analgesia after rotator cuff repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(2):542-7. <https://doi.org/10.1007/s00167-012-2272-3>
13. Zagrekov VI. Vybor tekhniki blokady plechevogo spleteniya pri operatsiyakh na verkhnikh konechnostyakh [The choice of technique for blockade of the brachial plexus during operations on the upper limbs]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2008;2(3):49-57.
14. Sahin MS, Cakmak G, Birtay T. Comparison of single-dose infraclavicular brachial plexus block and continuous infraclavicular brachial plexus block applications in the treatment of finger amputations. *J Hand Microsurg*. 2019;11(3):134-9. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681115>
15. Safronov NF, Kravtsov SA, Vlasov SV. Novyy sposob mezhlestnichnoy blokady plechevogo spleteniya [A new method of interscalene blockade of the brachial plexus]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2008;2:49-57.
16. Ovechkin AM, Polotov ME, Morozov DV. Nevrologicheskie oslozhneniya regionarnoy anestezii [Neurological complications of regional anesthesia]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2018;12(1):6-14. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-1-6-14>
17. Krylov SV, Pasechnik IN, Kapryrina MV. Rezul'taty otsenki bezopasnosti ispol'zovaniya prodlyonnoy provodnikovoy anal'gezii plechevogo spleteniya mezhllestnichnym dostupom pri artroskopicheskikh operatsiyakh na plechevom sustave [The results of the safety assessment of the use of extended brachial plexus conduction analgesia by interlateral access during arthroscopic shoulder joint surgery]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Estestvennyye i tehnicheckie nauki*. 2019;2(6):147-51.
18. Marhofer P. Ultrasound guidance in regional anaesthesia: Principles and practical implementation. Oxford University Press. 2010. pp. 57-62.
19. Tsaryov AP, Tarasov AN, Kurenkov EL, Nedzvetskiy SV. Vozmozhnye oslozhneniya provodnikovoy anestezii plechevogo spleteniya [Possible complications of brachial plexus conduction anesthesia]. *Vestnik YuUrGU*. 2012;28:73-8.
20. Revenko TA, Pospelov LS. Anesteziya plechevogo spleteniya pri lechenii vyvikhov i perelomov kostey verkhney konechnosti v ambulatornoy praktike [Anesthesia of the brachial plexus in the treatment of dislocations and fractures of the bones of the upper limb in outpatient practice]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 1969;1:40-2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ямщиков Олег Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом травматологии, Медицинский институт, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина; главный врач, Городская клиническая больница г. Котовска
 ORCID ID: 0000-0001-6825-7599
 SPIN-код: 9115-2547
 E-mail: yamschikov.oleg@yandex.ru

AUTHORS' INFORMATION

Yamshchikov Oleg Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology, Medical Institute, Derzhavin Tambov State University; Chief Physician, Kotovsk City Clinical Hospital
 ORCID ID: 0000-0001-6825-7599
 SPIN: 9115-2547
 E-mail: yamschikov.oleg@yandex.ru

Марченко Александр Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, Медицинский институт, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина; заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Городская клиническая больница г. Котловска
ORCID ID: 0000-0002-9387-3374
SPIN-код: 9253-4117
E-mail: sashamarchen@mail.ru

Емельянов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, Медицинский институт, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина; заместитель главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница г. Котловска
ORCID ID :0000-0002-5550-4199
SPIN-код: 4368-8660
E-mail: cep_a@mail.ru

Иванова Ольга Дмитриевна, врач анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 3 им. И.С. Долгушина
ORCID ID: 0000-0002-4895-8600
SPIN-код: 5800-8948
E-mail: olg.dmi@mail.ru

Марченко Руслан Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневого
ORCID ID: 0000-0003-4933-3298
SPIN-код: 4790-3415
E-mail: gibsonrus@mail.ru

Игнатова Светлана Алексеевна, врач ординатор анестезиолог-реаниматолог кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, Медицинский институт, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
ORCID ID:0000-0003-4223-5038
E-mail: ignatowa.svet2015@ya.ru;

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Иванова Ольга Дмитриевна
врач анестезиолог-реаниматолог, Городская клиническая больница № 3 им. И.С. Долгушина

392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Карла Маркса, д. 234/365
Тел.: +7 (980) 7836053
E-mail: olg.dmi@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: ЯОН, ЕСА
Сбор материала: МАП, ИСА
Анализ полученных данных: МАП, ИОД, МРА, ИСА
Подготовка текста: МАП, ИОД, МРА
Редактирование: ЯОН, ЕСА
Общая ответственность: ЯОН, ЕСА

Поступила 11.04.23
Принята в печать 23.11.23

Marchenko Aleksandr Petrovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology, Medical Institute, Derzhavin Tambov State University; Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Kotovsk City Clinical Hospital

ORCID ID: 0000-0002-9387-3374
SPIN: 9253-4117
E-mail: sashamarchen@mail.ru

Emelyanov Sergey Aleksandrovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology, Medical Institute, Derzhavin Tambov State University; Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Kotovsk City Clinical Hospital

ORCID ID :0000-0002-5550-4199
SPIN: 4368-8660
E-mail: cep_a@mail.ru

Ivanova Olga Dmitrievna, Anesthesiologist-Resuscitator, I.S. Dolgushin Clinical Hospital № 3
ORCID ID: 0000-0002-4895-8600
SPIN: 5800-8948
E-mail: olg.dmi@mail.ru

Marchenko Ruslan Aleksandrovich, Anesthesiologist-Resuscitator, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky

ORCID ID: 0000-0003-4933-3298
SPIN: 4790-3415
E-mail: gibsonrus@mail.ru

Ignatova Svetlana Alekseevna, Resident Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Hospital Surgery with the course of Traumatology, Medical Institute, Derzhavin Tambov State University

ORCID ID: 0000-0003-4223-5038
E-mail: ignatowa.svet2015@ya.ru;

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Ivanova Olga Dmitrievna
Anesthesiologist-Resuscitator, I.S. Dolgushin Clinical Hospital № 3

392000, Russian Federation, Tambov, Karl Marx str., 234/365
Tel.: +7 (980) 7836053
E-mail: olg.dmi@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YaON, ESA
Data collection: MAP, ISA
Analysis and interpretation: MAP, IOD, MRA, ISA
Writing the article: MAP, IOD, MRA
Critical revision of the article: YaON, ESA
Overall responsibility: YaON, ESA

Submitted 11.04.23
Accepted 23.11.23

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-571-589

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ОПЫТА БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА СОСТАВА ТЕЛА НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

М.К. ГУЛОВ¹, С.М. АБДУЛЛОЗОДА², Г.М. УСМАНОВА²

¹ Кафедра общей хирургии № 1 им. проф. А.Н. Каххорова, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Кафедра эпидемиологии им. профессора Х.К. Рафиева, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: анализ результатов первого опыта биоимпедансного анализа (БИА) композитного состава тела населения Республики Таджикистан.

Материал и методы: изучен композитный состав тела 1304 человек (718 (55,1%) женщин, 586 (44,9%) мужчин, средний возраст 41,1±13,6 лет) путём биоимпедансометрии. Были определены: жировая масса (ЖМ, кг), доля ЖМ (ДЖМ, %), тощая масса (ТМ, кг), активная клеточная масса (АКМ, кг), доля АКМ (ДАКМ, %), скелетно-мышечная масса (СММ, кг), доля СММ (ДСММ, %), общая жидкость организма (ОЖО, кг), внеклеточная жидкость (ВКЖ, кг), минеральная масса костной ткани (ММКТ, кг), основной обмен (ОО, ккал/сут.) и удельный основной обмен (УОО, ккал/м²/сут.). Кроме того, в процессе обследования пациентов были определены индекс массы тела (ИМТ) по формуле Адольфа Кетле, и индекс талия/бёдра (ИТБ).

Результаты: среднее значение ЖМ у всех обследованных составила 22,5±12,04 кг. Женщины на 24,2% имели больше ЖМ (24,6±12,0 кг) по сравнению с мужчинами (19,8±11,6 кг) ($p<0,001$). ТМ у всех обследованных составила в среднем 44,9±4,7 кг, у мужчин – 46,3±3,6 кг, у женщин – 44,0±4,3 кг ($p<0,05$). Вследствие этого, у мужчин отмечался более высокий показатель ОО – 1735,5±102,1 ккал/сутки по сравнению с женщинами – 918,9±57,2 ккал/сутки ($p<0,001$). Значимое различие УОО по полу не отмечено; этот показатель в среднем составил 853,7±30,8 и 846,4±33,3 ккал/м²/сут. у мужчин и женщин соответственно ($p>0,05$). Также не отмечено различий ММКТ по полу – данный показатель составил 2,1±0,2 и 2,1±0,2 кг у мужчин и женщин соответственно ($p>0,05$). Отмечены положительные значимые ($p<0,05$) линейные взаимосвязи между категориями людей с разным ИМТ с ИТБ ($r=0,182$), ЖМ ($r=0,933$), ДЖМ ($r=0,855$), ТМ ($r=0,262$), АКМ ($r=0,159$), ОЖО ($r=0,259$), ВКЖ ($r=0,440$), ММКТ ($r=0,522$) и ОО ($r=0,161$), отрицательные линейные взаимосвязи – с ДАКМ ($r=-0,042$), СММ ($r=-0,121$), ДСММ ($r=-0,605$) и УОО ($r=-0,521$).

Заключение: БИА композитного состава тела является высокоэффективным способом оценки конституциональных особенностей организма и позволяет адекватным образом определить содержание жировой и тощей массы, общей жидкости организма и показатели основного обмена. Различия содержания вышеуказанных показателей у обследованной когорты зависели от их пола, возраста и массы тела. Использование биоимпедансометрии по сравнению с антропометрией позволяет более точно определить наличие ожирения.

Ключевые слова: электроимпедансометрия, биоимпедансный анализ, избыточная масса тела, ожирение, жировая масса.

Для цитирования: Гулов МК, Абдуллозода СМ, Усманова ГМ. Результаты первого опыта биоимпедансного анализа состава тела населения Республики Таджикистан. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):571-89. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-571-589>

A PILOT STUDY EXAMINING THE BODY COMPOSITION OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN USING BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS

M.K. GULOV¹, S.M. ABDULLOZODA², G.M. USMANOVA²

¹ Department of General Surgery № 1 named by Prof. A.N. Kakhkhorov, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Epidemiology named by Prof. Kh.K. Rafiev, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Evaluation of a pilot study results examining bioelectrical impedance analysis (BIA) of body composition of the population of the Republic of Tajikistan.

Methods: The body composition of 1304 individuals was studied using bioimpedance measurements. The study included 718 women (55.1%) and 586 men (44.9%) with an average age of 41.1±13.6 years. The following variables were measured: fat mass (FM, kg), percent body fat (PBF, %), fat-free mass (FFM, kg), body cell mass (BCM, %), percent body cell mass (PBCM, %), skeletal muscle mass (SMM, kg), percentage of SMM (PSMM, %), total body water (TBW, kg), extracellular fluid (ECF, kg), bone mineral content (BMC, kg), basal metabolic rate (BMR, kcal/day) and mass-specific metabolic rate (msBMR, kcal/m²/day). In addition to examining patients, we determined their body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR) using the Adolphe Quetelet formula.

Results: The average FM for all study subjects was 22.5±12.04 kg. Women displayed 24.2% more FM than men – 24.6±12.0 kg and 19.8±11.6 kg, respectively ($p<0.001$). LM in all subjects averaged 44.9±4.7 kg, in men and women – 46.3±3.6 kg and 44.0±4.3 kg, respectively ($p<0.05$). As a result, men had a higher BMR than women – 1735.5±102.1 kcal/day and 918.9±57.2 kcal/day, respectively ($p<0.001$). There were no significant gender differences in msBMR: for men and women, the average was 853.7±30.8 and 846.4±33.3 kcal/m²/day, respectively ($p>0.05$). There were also no gender differences in BMC for men and women: the average was 2.1±0.2 and 2.1±0.2 kg, respectively ($p>0.05$). The results showed positive significant ($p<0.05$) linear relationships between BMI categories and WHR ($r=0.182$), FM ($r=0.933$), PBF ($r=0.855$), FFM ($r=0.262$), BCM ($r=0.159$), TBW ($r=0.259$), ECF ($r=0.440$), BMC ($r=0.522$), BMR ($r=0.161$), and negative linear relationship – with PBCM ($r=-0.042$), SMM ($r=-0.121$), PSMM ($r=-0.605$) and msBMR ($r=-0.521$).

Conclusion: BIA is a highly effective method for assessing body composition, allowing for accurate determination of fat and lean mass, total body fluid, and basal metabolic rates. The differences in the above indicators varied based on gender, age, and body weight of the examined cohort. Using bioimpedance instead of anthropometry provides a more accurate assessment of obesity.

Keywords: Electrical impedance measurement, bioimpedance analysis, overweight, obesity, fat mass.

For citation: Gulov MK, Abdullozoda SM, Usmanova GM. Rezul'taty pervogo opyta bioimpedatsionnogo analiza sostava tela naseleniya Respubliki Tadjikistan [A pilot study examining the body composition of the population of the Republic of Tajikistan using bioelectrical impedance analysis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):571-89 <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-571-589>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается повышенное внимание учёных к изучению различных аспектов ожирения (ОЖ), считающегося одной из невирусных пандемий XXI века [1, 2]. Как показали наши предыдущие исследования, 20,2% населения пилотных регионов нашей республики имели ОЖ, и в период 2015-2019 гг. его прирост среди всего населения составил +128% [3]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) наличие избыточной массы тела (ИЗМТ) и ОЖ определяется по индексу массы тела (ИМТ). Он является одним из экономически доступных и самых дешёвых способов определения ОЖ, но не позволяет оценить истинный компонентный состав тела человека [1, 4, 5]. Кроме того, результаты ряда исследований показывают, что нередко у лиц, имеющих повышенный ИМТ, не всегда отмечается дисбаланс содержания костного, мышечного и жирового компонентов тела, и эта категория лиц ошибочно относится к лицам, имеющим ИЗМТ или ОЖ [4-10]. В связи с этим, были разработаны различные дополнительные методы исследования, позволяющие изучить компонентный состав тела у лиц с повышенным ИМТ, к которым, в частности, относится БИА [8].

Как показывают результаты ряда исследований, БИА является одним из высокоэффективных и неинвазивных методов оценки широкого спектра физиологических и морфологических показателей всего тела, как в норме, так и при различных патологиях, в том числе ИЗМТ и ОЖ [4-9]. Данный метод уже более двадцати лет широко используется при скрининговых исследованиях населения европейских стран и американского континента на предмет избытка веса [10, 12]. Принимая во внимание отсутствие научных публикаций в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru из числа стран Центральной Азии, можно подтвердить, что БИА состава тела в этих регионах проводится крайне редко или вообще, не проводится. В Таджикистане до настоящего времени изучение состава тела населения с помощью БИА не было проведено, в связи с чем в настоящем исследовании обобщён первый опыт его применения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов первого опыта БИА состава тела взрослого населения Республики Таджикистан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный нерандомизированный характер, при этом был изучен состав тела 1304 человек из числа взрослого населения Республики Таджикистан, 718 (55,1%) из которых явились женщинами, 586 (44,9%) – мужчинами.

Распределение обследованных по возрасту проведено в соответствии с классификацией ВОЗ, где 820 (62,9%; 413 женщин,

INTRODUCTION

In recent years, there has been an increased focus on studying obesity (OB), considered one of the non-viral pandemics of the 21st century [1, 2]. From 2015-2019, OB affected 20.2% of the population in pilot regions of Tajikistan. The obesity rate has risen by more than 128% across the entire population [3]. BMI is used to determine overweight (OW) and OB, according to the World Health Organization (WHO). It is an affordable and accessible method for measuring OB, but it cannot accurately determine the body composition [1, 4, 5]. It has been found through various studies that individuals with an elevated BMI may not necessarily have an uneven distribution of bone, muscle, and fat in their bodies. As a result, it is incorrect to label these people as OW or OB [4-10]. In this regard, various additional research methods have been developed to study the component composition of the body in individuals with increased BMI, which, in particular, includes BIA [8].

Several studies have demonstrated that BIA is a highly effective and non-invasive method for measuring body composition under normal conditions and in various pathologies, including OW and OB [4-9]. This screening method has been widely used in North America and the EU countries for over twenty years to detect OW and OB [10, 12]. It is confirmed that body composition analysis is rarely performed in Central Asian countries, as evidenced by the lack of scientific publications in the Scientific Electronic Library (eLibrary.ru). In Tajikistan, a study using BIA to determine the body composition of the population was conducted for the first time.

PURPOSE OF THE STUDY

Evaluation of a pilot study results examining BIA of body composition of the adult population of the Republic of Tajikistan.

METHODS

The study was prospective and non-randomized; the study analyzed the body composition of 1304 adults in Tajikistan; 718 (55.1%) were women, and 586 (44.9%) were men.

The study used the WHO categories to classify the participants based on age. Out of the 1304 individuals examined, 820 (62.9%) were young (413 women and 407 men) aged 18-44, 328 (25.2%) were middle-aged (217 women and 111 men) aged 45-59, 150 (11.5%) were elderly (85 women and 65 men) aged 60-74, and 6 (0.5%) were senile (3 women and 3 men) aged 75-90. The participants' average age was 41.1±13.6 years: men – 39.8±13.6 years, women – 42.1±13.6 years.

The bioimpedance analyzer ABC-02 (LLC STC "MEDASS" Russia) (Fig. 1), registration certificate No. RZN 2016/3886 was used

407 мужчин) человек явились лицами молодого (18-44 лет), 328 (25,2%; 217 женщин, 111 мужчин) – среднего (45-59 лет), 150 (11,5%; 85 женщин; 65 мужчин) – пожилого (60-74 лет) и 6 (0,5%; 3 женщины, 3 мужчины) – старческого (75-90 лет) возрастов. Средний возраст респондентов составил $41,1 \pm 13,6$ лет, у мужчин – $39,8 \pm 13,6$ лет, у женщин – $42,1 \pm 13,6$ лет.

Композитный состав тела был изучен при помощи биоимпедансного анализатора обменных процессов и состава тела ABC-02 (ООО НТЦ «МЕДАСС», Российская Федерация, регистрационное удостоверение № РЗН 2016/3886 от 23.08.2018 г.) (рис. 1).

С его помощью были определены следующие показатели: жировая масса (ЖМ, кг), доля ЖМ (ДЖМ, %), тощая масса (ТМ, кг), активная клеточная масса (АКМ, кг), доля АКМ (ДАКМ, %), скелетно-мышечная масса (СММ, кг), доля СММ (ДСММ, %), общая жидкость организма (ОЖО, кг), внеклеточная жидкость (ВКЖ, кг), минеральная масса костной ткани (ММКТ, кг), основной обмен (ОО, ккал/сут.) и удельный основной обмен (УОО, ккал/м²/сут.).

Кроме того, в процессе обследования пациентов были определены индекс массы тела (ИМТ) по формуле Адольфа Кетле, индекс талия/бёдра (ИТБ).

Метод БИА основан на оценке состава различных структур организма по их электропроводимости, активного (R) и реактивного (Xc) сопротивления. Данный метод является неинвазивным, простым и безопасным способом оценки композитного состава тела, и единственным противопоказанием к его применению является наличие у обследуемого имплантированного электрокардиостимулятора. Кроме того, БИА относится к числу абсолютно безвредных методов не только диагностики ОЖ, но и одним из основных инструментов мониторинга за динамикой изменения пропорции содержания жировой, мышечной и минеральной масс в организме, а также контроля эффективности выполняемых программ, направленных на похудание или коррекцию фигуры.

Процедура БИА проводилась в следующей последовательности. Сперва были определены антропометрические показатели обследуемого с их внесением в память компьютера. В последующем, при горизонтальном положении обследуемого, проводилось крепление электродов на расстоянии 3 см между собой на стопе и кисти справа или слева в зависимости от удобства их крепления, и проводилось измерение показателей (рис. 2).

Сначала к телу подсоединялись измерительные электроды, потом токовые электроды. Процедура БИА не требовала особой подготовки и длилась примерно две минуты. После завершения биоимпедансометрии проводился тщательный анализ полученного результата, и на его основе давалось заключение о наличии или отсутствии у обследуемого ожирения с соответствующими рекомендациями.



for bioimpedance measurement of metabolic processes and body composition.

With its help, the following indicators were determined: fat mass (FM, kg), percent body fat (PBF, %), fat-free mass (FFM, kg), body cell mass (BCM, %), percent body cell mass (PBCM, %), skeletal muscle mass (SMM, kg), percentage of SMM (PSMM, %), total body water (TBW, kg), extracellular fluid (ECF, kg), bone mineral content (BMC, kg), basal metabolic rate (BMR, kcal/day) and mass-specific metabolic rate (msBMR, kcal/m²/day).

In addition to examining patients, we determined their body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR) using the Adolphe Quetelet formula.

Bioimpedance is a complex quantity composed of resistance (R) caused by total body water and reactance (Xc) caused by the capacitance of the cell membrane. This is a non-invasive and safe method to assess body composition. The only contraindication is an implanted pacemaker. BIA is used not only for diagnosing obesity but also for monitoring the body's changes in fat, muscle, and mineral mass. It is also an effective tool for tracking the progress of weight loss programs and overall body shaping.

The BIA procedure was carried out in the following steps. Firstly, the subject's anthropometric measurements were recorded on the computer. Next, electrodes were attached to the foot and hand of the subject at a distance of 3 cm from each other, either on the right or left side, based on the preferred attachment position. Finally, the indicators were measured with the subject lying supine (Fig. 2).

Initially, electrodes for measuring and current were connected to the body. The BIA procedure required no special preparation and took around two minutes to complete. After the completion of the bioimpedance measurement, a detailed analysis of the result was conducted. Based on the analysis, a conclusion was drawn regarding the presence or absence of obesity in the subject, along with appropriate recommendations.

The studies were conducted by trained staff from the Department of Epidemiology at Avicenna Tajik State Medical University and family physicians from local health centers.

Avicenna Tajik State Medical University Ethics Commission approved study (Protocol № 7 of December 24, 2021).

The data obtained during the study were subsequently entered into the Excel 2010 program. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0 (IBM

Рис. 1 Биоимпедансный анализатор обменных процессов и состава тела ABC-02 (ООО НТЦ «МЕДАСС», Российская Федерация)

Fig. 1 The bioimpedance analyzer ABC-02 (LLC STC "MEDASS", Russia)

Рис. 2 Процесс проведения электроимпедансометрии анализатором ABC-02

Fig. 2 Conducting electrical impedance measurements using the ABC-02 analyzer



Исследования проводились специально обученными сотрудниками кафедры эпидемиологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино совместно с врачами семейной медицины городских или районных центров здоровья.

Исследование было одобрено Комиссией по этике Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, протокол № 7 от 24 декабря 2021 г.

Все полученные в ходе исследования данные были занесены в программу Excel с целью их архивации и дальнейшей обработки. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistica 21.0 (IBM Corp., USA). Результаты статистических данных были обобщены с использованием таблиц и цифр. Описательная статистика включала в себя, в основном, частоту для номинальных и порядковых переменных; среднее, диапазон и стандартное отклонение были рассчитаны для непрерывных и дискретных переменных. Частоты и проценты рассчитывались для категориальных переменных. Критерий «Хи-квадрат» использовался для номинальных переменных для определения взаимосвязи между независимыми и зависимыми переменными. При парных сравнениях по количественным показателям между независимыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни. Анализ корреляционных связей проводился по Пирсону и Спирмену. Результаты, которые показали, что значение «р» меньше или равно 0,05, считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние показатели роста респондентов составили 166,5±9,3 см, массы тела – 71,02±15,4 кг, окружности талии – 85,4±17,5 см, бёдер – 95,4±33,6 см. Низкий ИМТ имели 74 (5,68%) человек (n=41; 5,71% женщин; n=33; 5,63% мужчин), нормальные его показатели – 637 (48,85%) (женщины – n=299; 41,64%; мужчины – n=338; 57,67%; p<0,001), повышенный ИМТ – 330 (25,3%) (женщины – n=207; 28,83%; мужчины – n=123; 20,98%; p<0,01), ОЖ различной степени тяжести – 263 (20,17%) человек (женщины – n=171; 23,81%; мужчины – n=92; 15,69%; p<0,001), в том числе I степени – 189 (14,49%), II степени – 60 (4,6%) и III степени – 14 (1,07%) респондентов.

Таблица 1 Показатели БИА состава тела респондентов

Показатель, единица измерения и (референсные значения) Variable, units, and (reference values)	Все респонденты Total respondents	Мужчины Men (n=586)	Женщины Women (n=718)	p
ИМТ, кг/м ² (18,5-25,0)/BMI, kg/m ² (18.5-25.0)	23.3±2.1	23.2±2.0	23.2±2.2	>0.05
ИТБ (0,69-0,81)/WHR (0.69-0.81)	0.8±0.1	0.90±0.2	0.8±0.1	<0.05
ЖМ, кг (8,7-16,3)/FM, kg (8.7-16.3)	16.0±4.7	15.6±4.7	16.5±4.5	<0.05
ДЖМ, % (20-30)/PBF, % (20-30)	26.3±4.3	25.4±4.0	27.0±4.2	<0.05
ТМ, кг (34,1-53,8)/FFM, kg (34.1-53.8)	44.9±4.7	46.3±3.6	44.0±4.3	<0.05
АКМ, кг (17,8-28,2)/BCM, kg (17.8-28.2)	24.1±3.3	24.9±2.4	23.4±3.2	<0.05
ДАКМ, % (50-56)/PBCM, % (50-56)	55.2±4.5	54.8±3.7	55.5±5.4	>0.05
СММ, кг (18,2-24,3)/SMM, kg (18.2-24.3)	21.5±2.0	22.1±1.8	20.9±1.8	<0.05
ДСММ, % (43,5-48,0)/PSMM, % (43.5-48.0)	45.8±2.4	46.7±1.8	45.3±2.2	<0.05
ОЖО, кг (25,0-39,5)/TBW, kg (25.0-39.5)	33.3±2.8	33.9±2.6	33.1±3.7	>0.05
ВКЖ, кг (11,3-14,8)/ECF, kg (11.3-14.8)	13.4±1.2	13.0±1.7	13.3±1.1	>0.05
ММКТ, кг (1,70-2,31)/BMC, kg (1.70-2.31)	2.1±0.2	2.1±0.2	2.1±0.2	>0.05
ОО, ккал/сут. (1300-1700)/BMR, kcal/day (1300-1700)	1712.7±104.5	1735.5±102.1	918.9±57.2	<0.001
УОО, ккал/м ² /сут. (777,0-900,0) msBMR, kcal/m ² /day (777.0-900.0)	849.6±31.6	853.7±30.8	846.4±33.3	>0.05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между мужчинами и женщинами (по U-критерию Манна-Уитни)

Note: p – statistical significance of the difference in indicators between men and women (according to the Mann-Whitney U test)

Corp., Armonk, NY, USA). Tables and figures were used to summarize the statistical data results. Descriptive statistics mainly included frequency distribution for nominal and ordinal variables; mean, range and standard deviation were calculated for continuous and discrete variables. Frequencies and percentages were calculated for categorical variables. The chi-square test was used to analyze the relationship between independent and dependent nominal variables. Pairwise comparisons were performed using Mann-Whitney U tests. Analysis of correlations was carried out according to Pearson and Spearman. Statistical significance was assigned to differences between groups at p<0.05.

RESULTS

The study found that the average height of the participants was 166.5±9.3 cm, with an average weight of 71.02±15.4 kg. The average waist circumference was 85.4±17.5 cm, while the hip circumference was 95.4±33.6 cm. Out of the total 1304 participants, 74 (5.68%) had a low BMI – 41 women (5.71%) and 33 men (5.63%). 637 participants (48.85%) had a normal BMI, out of which 299 were women (41.64%) and 338 were men (57.67%). The difference between the percentages of normal BMI for women and men was statistically significant (p<0.001). 330 participants (25.3%) had an increased BMI - 207 women (28.83%) and 123 men (20.98%). The difference between the percentages of increased BMI for women and men was also statistically significant (p<0.01). Lastly, 263 participants (20.17%) had varying levels of OB – 171 women (23.81%) and 92 men (15.69%). The difference between the OB percentages for women and men was statistically significant (p<0.001). This group included 189 participants in Class I OB (14.49%), 60 participants in Class II OB (4.6%), and 14 participants in Class 3 OB (1.07%).

The body composition determined for all participants using BIA, in aggregate and separately by gender, is presented in Table 1.

With its help, the following indicators were determined: fat mass (FM, kg), percent body fat (PBF, %), fat-free mass (FFM, kg), body cell mass (BCM, %), percent body cell mass (PBCM, %), skeletal muscle mass (SMM, kg), percentage of SMM (PSMM, %),

Table 1 BIA of body composition of respondents

Структура состава тела, определенная у всех респондентов при помощи БИА, в совокупности и отдельно по гендерной принадлежности представлена в табл. 1.

Анализ полученных данных показал различие большинства параметров БИА в зависимости от гендерной принадлежности обследованных. Так, лица женского пола по сравнению с мужчинами имели значимо больше ЖМ и меньше ТМ, более низкую развитую мускулатуру и, соответственно этому, значимо меньший показатель АКМ, а также более сниженный УОО по сравнению с мужчинами.

Одним из основных показателей состава тела является ЖМ, содержание которой в норме варьирует от 8,7 до 16,3 кг. Среднее значение ЖМ у всех обследованных составило 16,0±4,7 кг. Нормальное содержание ЖМ отмечалось у 375 (28,8%) человек, ниже нормы – у 118 (9,1%) и выше нормы – у 811 (62,2%) обследованных. Значимо чаще содержание ЖМ выше референсных значений отмечалось среди лиц женского пола (n=514; 71,6%) по сравнению с мужчинами (n=297; 50,6%) (p<0,001). Как показал анализ данных, женщины на 5,8% имели больше ЖМ (16,5±4,5 кг) по сравнению с мужчинами (15,6±4,7 кг) (p<0,05).

Как видно из табл. 2, число женщин с повышенными показателями ИМТ (52,6%), ЖМ (71,6%) и доли ЖМ (63,4%) было больше по сравнению с мужчинами. Вместе с тем, среди лиц мужского пола по сравнению с женщинами чаще встречались числа лиц с повышенным индексом талия/бёдра (84,1% против 75,9%; p<0,001), ТМ (46,8% против 3,8%; p<0,001), АКМ (92,8% против 45,9%; p<0,001), ДАКМ (89,4% против 62,4%; p<0,001), СММ (84,6% против 11,4%; p<0,001), ДСММ (72,7% против 22,9%; p<0,001), ОЖО (45,2% против 4,0%; p<0,001), ВКЖ (51,0% против 22,3%; p<0,001) и УОО (56,8% против 29,7%; p<0,001).

К не менее важным показателям БИА относится ТМ, которая отражает общее содержание в организме обезжиренной ткани, и в норме составляет 34,1-53,8 кг. Средний показатель ТМ у всех обследованных составил 44,9±4,7 кг, при этом её содержание в организме мужчин (46,3±3,6 кг) было на 5,3% больше, чем у лиц женского пола (44,0±4,3 кг) (p<0,05). Кроме того, именно из-за большего объёма ТМ, у мужчин отмечался более высокий показатель УОО – 1735,5±102,1 ккал/сутки против 918,9±57,2 ккал/сутки у женщин (p<0,001). Однако значимого различия УОО по гендерной принадлежности не отмечалось – 853,7±30,8 и 846,4±33,3 ккал/м²/сут. у мужчин и женщин соответственно (p>0,05). БИА также показал, что ММКТ не зависит от гендерной принадлежности обследованных, и у обоих полов она имела одинаковое значение – в среднем 2,1±0,2 кг (p>0,05).

В табл. 3 представлены показатели БИА состава тела обследованных в зависимости от их возраста.

Как видно из представленной таблицы, колебание большинства показателей БИА в сторону уменьшения или увеличения не зависело от возраста обследованных. С увеличением возраста отмечается только значимое снижение СММ, ДСММ и УОО, что отражает процесс естественной саркопении с увеличением возраста человека.

Статистический анализ полученных данных БИА состава тела показал совсем иные данные у лиц с различными вариантами ИМТ, результаты которых представлены в табл. 4.

Как видно из представленной таблицы, с увеличением ИМТ отмечается значимое увеличение содержания ЖМ, ДЖМ, ВКЖ, ММКТ, и соответственно этому уменьшается ДСММ, а также в ряде случаев – УОО.

Корреляционный анализ показателей БИА в зависимости от пола, возраста и ИМТ обследованных представлен в табл. 5.

total body water (TBW, kg), extracellular fluid (ECF, kg), bone mineral content (BMC, kg), basal metabolic rate (BMR, kcal/day) and mass-specific metabolic rate (msBMR, kcal/m²/day).

Analysis of the data revealed gender-based differences in most BIA parameters. Females have more FM, less FFM, less muscle development, lower BSM, and lower BMR than males.

Body composition is usually measured by FM ranging from 8.7 to 16.3 kg. The average FM value for all subjects was 16.0±4.7 kg. Of those examined, 28.8% had normal body fat values, 9.1% were below normal, and 62.2% were above normal. Females (n=514; 71.6%) more often had excessive fat compared to males (n=297; 50.6%) (p<0.001). According to the data analysis, women had 5.8% more FM (16.5±4.5 kg) than men (15.6±4.7 kg) (p<0.05).

As shown in Table 2, a more significant proportion of women had higher BMI (52.6%), FM (71.6%), and PBF (63.4%) compared to men. The study found that among males, a higher percentage had increased WHR (84.1% vs. 75.9%; p<0.001), FFM (46.8% vs. 3.8%; p<0.001), BCM (92.8% vs. 45.9%; p<0.001), PBCM (89.4% vs. 62.4%; p<0.001), SMM (84.6% vs. 11.4%; p<0.001), PSMM (72.7% vs. 22.9%; p<0.001), TBF (45.2% vs. 4.0%; p<0.001), ECF (51.0% vs. 22.3%; p<0.001), and msBMR (56.8% vs. 29.7%; p<0.001) compared to females.

FFM is an essential indicator of body composition, which reflects the total body fat-free tissue content and typically ranges from 34.1 to 53.8 kg. The average FFM value for all participants was 44.9±4.7 kg. Men had 5.3% higher content (46.3±3.6 kg) than women (44.0±4.3 kg) (p<0.05). In addition, men have a higher BMR rate than women due to their more significant amount of BMR – 1735.5±102.1 kcal/day versus 918.9±57.2 kcal/day in women (p<0.001). However, there was no significant difference in msBMR between genders: 853.7±30.8 and 846.4±33.3 kcal/m²/day in men and women, respectively (p>0.05). BIA found that BMC is independent of gender, averaging 2.1±0.2 kg in both sexes (p>0.05).

Participants' age-related measurements of body composition using BIA are presented in Table 3.

The table shows that fluctuations in most BIA indicators were not age-dependent. Only significant reductions in SMM, PSMM, and MsBMR were observed with increasing age, reflecting sarcopenia as the natural aging process.

After analyzing the BIA body composition data, it was found that different BMI groups had significantly different data, as shown in the table 4.

As can be seen from the Table 4, there is a significant increase in FM, PBF, ECF, and BMC with an increase in BMI, which results in a decrease in PSMM and sometimes msBMR.

Table 5 presents a correlation analysis of BIA indicators based on gender, age, and BMI.

From the data presented in Table 5, there is a direct correlation between some BIA indicators (independent variables) and the body weight, age, and gender (dependent variable) of the participants. Several significant positive linear relationships (p<0.05) were found between different BMI groups and various body composition measurements, including FM (r=0.933), ECF (r=0.440), BMC (r=0.522), and PBF (r=0.855). In contrast, negative linear relationships were observed between BMI groups and msBMR (r= -0.521) and PSMM (r= -0.605).

Depending on the gender of the subjects, the study observed positive linear correlations with PBF (r=0.396), and neg-

Таблица 2 Показатели БИА состава тела обследованных в зависимости от нормы и отклонений показателей импеданса

Показатель, единица измерения и (референсные значения)	Показатели	Количество респондентов (n)				p ₁	Результаты БИА		P ₂
		все	мужчины (n=586)	женщины (n=718)	все		мужчины (n=586)	женщины (n=718)	
ИМТ, кг/м ² (18,5-25,0)	ниже нормы	71 (5,4%)	31 (5,3%)	40 (5,6%)	>0,05		17,3±0,9	17,3±0,8	>0,05
	норма	638 (48,9%)	338 (57,7%)	300 (41,8%)	<0,001		22,2±1,5	22,2±1,6	>0,05
	выше нормы	595 (45,6%)	217 (37,0%)	378 (52,6%)	<0,001		30,1±3,8	30,5±4,3	>0,05
	все случаи	1304	586	718			23,3±2,1	23,3±2,2	>0,05
ИТБ (0,69-0,81)	ниже нормы	17 (1,3%)	2 (0,3%)	15 (2,1%)	<0,01**		0,80±0,23	0,71±0,15	<0,05
	норма	249 (19,1%)	91 (15,5%)	158 (22,0%)	<0,01		0,84±0,20	0,82±0,07	>0,05
	выше нормы	1038 (79,6%)	493 (84,1%)	545 (75,9%)	<0,001		0,92±0,15	0,92±0,07	>0,05
	все случаи	1304	586	718			0,90±0,2	0,8±0,1	<0,05
ЖМ, кг (8,7-16,3)	ниже нормы	118 (9,1%)	73 (12,5%)	45 (6,3%)	<0,001		5,5±2,1	6,4±1,3	<0,05
	норма	375 (28,8%)	216 (36,9%)	159 (22,2%)	<0,001		12,6±2,3	13,2±2,1	>0,05
	выше нормы	811 (62,1%)	297 (50,6%)	514 (71,6%)	<0,001		28,5±9,8	29,8±10,2	<0,05
	все случаи	1304	586	718			16,0±4,7	16,5±4,5	<0,05
ДЖМ, % (20-30)	ниже нормы	254 (19,5%)	185 (31,6%)	69 (9,6%)	<0,001		14,7±4,11	15,1±3,6	>0,05
	норма	417 (31,9%)	223 (38,1%)	194 (27,0%)	<0,001		24,9±2,8	25,9±2,7	<0,05
	выше нормы	633 (48,6%)	178 (30,4%)	455 (63,4%)	<0,001		37,4±4,9	40,1±4,2	<0,01
	все случаи	1304	586	718			26,3±4,3	27,0±4,2	<0,05
ТМ, кг (34,1-53,8)	ниже нормы	32 (2,4%)	3 (0,5%)	29 (4,1%)	<0,001**		30,8±3,5	30,4±5,8	>0,05
	норма	971 (74,5%)	309 (52,7%)	662 (92,2%)	<0,001		49,7±3,5	44,5±4,6	<0,001
	выше нормы	301 (23,1%)	274 (46,8%)	27 (3,8%)	<0,001		58,3±3,8	57,2±2,7	>0,05
	все случаи	1304	586	718			44,9±4,7	44,0±4,3	<0,05
АКМ, кг (17,8-28,2)	ниже нормы	14 (1,1%)	3 (0,5%)	11 (1,5%)	>0,05**		15,9±1,5	15,4±4,3	>0,05
	норма	416 (31,9%)	39 (6,7%)	377 (52,6%)	<0,001		24,1±2,6	23,3±2,9	>0,05
	выше нормы	874 (67,0%)	544 (92,8%)	330 (45,9%)	<0,001		34,5±3,1	31,5±2,6	<0,001
	все случаи	1304	586	718			24,1±3,3	23,4±3,2	<0,05
ДАКМ, % (50-56)	ниже нормы	50 (3,8%)	6 (1,0%)	44 (6,1%)	<0,001*		46,8±5,5	47,8±4,4	>0,05
	норма	282 (21,6%)	56 (9,6%)	226 (31,5%)	<0,001		53,8±1,8	53,2±1,7	>0,05
	выше нормы	972 (74,5%)	524 (89,4%)	448 (62,4%)	<0,001		64,0±3,8	65,7±10,1	>0,05
	все случаи	1304	586	718			55,2±4,5	55,5±5,4	>0,05
СММ, кг (18,2-24,3)	ниже нормы	229 (17,6%)	13 (2,2%)	216 (30,1%)	<0,001		15,9±1,9	15,9±2,1	>0,05
	норма	497 (38,1%)	77 (13,1%)	420 (58,5%)	<0,001		22,8±1,5	20,9±1,7	<0,001
	выше нормы	578 (44,3%)	496 (84,6%)	82 (11,4%)	<0,001		27,8±2,2	26,0±1,5	<0,01
	все случаи	1304	586	718			22,1±1,8	20,9±1,8	<0,05
ДСММ, % (43,5-48,0)	ниже нормы	295 (22,6%)	36 (6,1%)	259 (36,2%)	<0,001		51,6±1,7	39,8±3,5	<0,001
	норма	418 (32,1%)	124 (21,2%)	294 (40,9%)	<0,001		46,5±1,2	45,7±1,3	<0,05
	выше нормы	591 (45,3%)	426 (72,7%)	165 (22,9%)	<0,001		52,0±2,5	50,5±1,8	<0,01
	все случаи	1304	586	718			45,8±2,4	45,3±2,2	<0,05

ОЖО, кг (25,0-39,5)	ниже нормы	30 (2,3%)	3 (0,5%)	27 (3,8%)	<0,001**	23,2±1,6	22,5±2,5	23,2±1,5	>0,05
	норма	980 (75,2%)	318 (54,3%)	662 (92,2%)	<0,001	33,8±3,6	36,5±2,5	32,5±3,3	<0,001
	выше нормы	294 (22,5%)	265 (45,2%)	29 (4,0%)	<0,001	42,8±3,2	42,8±2,7	43,4±6,2	>0,05
	все случаи	1304	586	718		33,3±2,8	33,9±2,6	33,1±3,7	>0,05
ВКЖ, кг (11,3-14,8)	ниже нормы	74 (5,7%)	7 (1,2%)	67 (9,3%)	<0,001*	10,5±1,1	8,8±3,1	10,6±0,5	<0,01
	норма	771 (59,1%)	280 (47,8%)	491 (68,4%)	<0,001	13,5±0,9	13,8±0,7	13,2±0,9	<0,05
	выше нормы	459 (35,2%)	299 (51,0%)	160 (22,3%)	<0,001	16,3±1,5	16,3±1,3	16,1±1,8	>0,05
	все случаи	1304	586	718		13,4±1,2	13,0±1,7	13,3±1,1	>0,05
ММКТ, кг (1,70-2,31)	ниже нормы	132 (10,1%)	19 (3,2%)	113 (15,7%)	<0,001	1,7±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	>0,05
	норма	985 (75,5%)	452 (77,1%)	533 (74,2%)	>0,05	2,1±0,2	2,1±0,2	2,1±0,2	>0,05
	выше нормы	187 (14,3%)	115 (19,6%)	72 (10,1%)	<0,001	2,6±0,2	2,6±0,2	2,6±0,2	>0,05
	все случаи	1304	586	718		2,1±0,2	2,1±0,2	2,1±0,2	>0,05
ОО, ккал/сут. (1300-1700)	ниже нормы	143 (10,9%)	11 (1,9%)	132 (18,4%)	<0,001	1236,6±45,6	1219,1±73,2	1238,1±42,7	>0,05
	норма	1159 (88,9%)	573 (97,8%)	586 (81,6%)	<0,001	1602,9±148,5	1689,1±113,6	1518,6±129,0	<0,001
	выше нормы	2 (0,15%)	2 (0,3%)	-		2298,5±119,5	2298,5±119,5	-	
	все случаи	1304	586	718		1712,7±104,5	1735,5±102,1	918,9±57,2	<0,001
УОО, ккал/м²/сут. (777,0-900,0)	ниже нормы	101 (7,8%)	11 (1,9%)	90 (12,5%)	<0,001	747,1±22,4	745,3±28,2	747,3±21,7	>0,05
	норма	657 (50,4%)	242 (41,3%)	415 (57,8%)	<0,001	842,9±33,7	855,9±29,7	835,3±33,6	>0,05
	выше нормы	546 (41,9%)	333 (56,8%)	213 (29,7%)	<0,001	958,7±38,7	960,1±34,4	956,7±44,8	>0,05
	все случаи	1304	586	718		849,6±31,6	853,7±30,8	846,4±33,3	>0,05

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами по частотным показателям (по критерию χ^2 ; * – с поправкой Йетса; ** – по точному критерию Фишера); p₂ – статистическая значимость различия между мужчинами и женщинами по средним показателям (по U-критерию Манна-Уитни)

Table 2 BIA of the body composition of respondents based on impedance results data

Variable, units, and (reference values)	Normal, above, and below-range impedance values	Number of respondents (n)			p ₁	BIA results			p ₂
		Total	Men (n=586)	Women (n=718)		Total	Men (n=586)	Women (n=718)	
BMI, kg/m ² (18.5-25.0)	Below normal	71 (5.4%)	31 (5.3%)	40 (5.6%)	>0.05	17.3±0.8	17.3±0.9	17.3±0.8	>0.05
	Normal	638 (48.9%)	338 (57.7%)	300 (41.8%)	<0.001	22.2±1.5	22.2±1.5	22.2±1.6	>0.05
	Above normal	595 (45.6%)	217 (37.0%)	378 (52.6%)	<0.001	30.3±4.1	30.1±3.8	30.5±4.3	>0.05
	Total	1304	586	718		23.3±2.1	23.2±2.0	23.3±2.2	>0.05
WHR (0.69-0.81)	Below normal	17 (1.3%)	2 (0.3%)	15 (2.1%)	<0.01**	0.72±0.15	0.80±0.23	0.71±0.15	<0.05
	Normal	249 (19.1%)	91 (15.5%)	158 (22.0%)	<0.01	0.83±0.13	0.84±0.20	0.82±0.07	>0.05
	Above normal	1038 (79.6%)	493 (84.1%)	545 (75.9%)	<0.001	0.92±0.11	0.92±0.15	0.92±0.07	>0.05
	Total	1304	586	718		0.8±0.1	0.90±0.2	0.8±0.1	<0.05
FM, kg (8.7-16.3)	Below normal	118 (9.1%)	73 (12.5%)	45 (6.3%)	<0.001	5.9±1.9	5.5±2.1	6.4±1.3	<0.05
	Normal	375 (28.8%)	216 (36.9%)	159 (22.2%)	<0.001	12.9±2.2	12.6±2.3	13.2±2.1	>0.05
	Above normal	811 (62.1%)	297 (50.6%)	514 (71.6%)	<0.001	29.3±10.0	28.5±9.8	29.8±10.2	<0.05
	Total	1304	586	718		16.0±4.7	15.6±4.7	16.5±4.5	<0.05
PBF, % (20-30)	Below normal	254 (19.5%)	185 (31.6%)	69 (9.6%)	<0.001	14.7±4.11	14.5±4.3	15.1±3.6	>0.05
	Normal	417 (31.9%)	223 (38.1%)	194 (27.0%)	<0.001	24.9±2.8	24.2±2.7	25.9±2.7	<0.05
	Above normal	633 (48.6%)	178 (30.4%)	455 (63.4%)	0.001	39.4±5.9	37.4±4.9	40.1±4.2	<0.01
	Total	1304	586	718		26.3±4.3	25.4±4.0	27.0±4.2	<0.05

FFM, kg (34.1-53.8)	Below normal	32 (2.4%)	3 (0.5%)	29 (4.1%)	<0.001**	30.4±5.6	30.8±3.5	30.4±5.8	>0.05
	Normal	971 (74.5%)	309 (52.7%)	662 (92.2%)	<0.001	46.1±4.9	49.7±3.5	44.5±4.6	<0.001
	Above normal	301 (23.1%)	274 (46.8%)	27 (3.8%)	<0.001	58.2±3.7	58.3±3.8	57.2±2.7	>0.05
	Total	1304	586	718		44.9±4.7	46.3±3.6	44.0±4.3	<0.05
BCM, kg (17.8-28.2)	Below normal	14 (1.1%)	3 (0.5%)	11 (1.5%)	>0.05**	15.5±3.8	15.9±1.5	15.4±4.3	>0.05
	Normal	416 (31.9%)	39 (6.7%)	377 (52.6%)	<0.001	23.3±2.8	24.1±2.6	23.3±2.9	>0.05
	Above normal	874 (67.0%)	544 (92.8%)	330 (45.9%)	<0.001	33.4±3.3	34.5±3.1	31.5±2.6	<0.001
	Total	1304	586	718		24.1±3.3	24.9±2.4	23.4±3.2	<0.05
PBCM, % (50-56)	Below normal	50 (3.8%)	6 (1.0%)	44 (6.1%)	<0.001*	47.7±4.5	46.8±5.5	47.8±4.4	>0.05
	Normal	282 (21.6%)	56 (9.6%)	226 (31.5%)	<0.001	53.3±1.7	53.8±1.8	53.2±1.7	>0.05
	Above normal	972 (74.5%)	524 (89.4%)	448 (62.4%)	<0.001	64.8±7.4	64.0±3.8	65.7±10.1	>0.05
	Total	1304	586	718		55.2±4.5	54.8±3.7	55.5±5.4	>0.05
SMM, kg (18.2-24.3)	Below normal	229 (17.6%)	13 (2.2%)	216 (30.1%)	<0.001	15.9±2.1	15.9±1.9	15.9±2.1	>0.05
	Normal	497 (38.1%)	77 (13.1%)	420 (58.5%)	<0.001	21.2±1.8	22.8±1.5	20.9±1.7	<0.001
	Above normal	578 (44.3%)	496 (84.6%)	82 (11.4%)	<0.001	27.6±2.2	27.8±2.2	26.0±1.5	<0.01
	Total	1304	586	718		21.5±2.0	22.1±1.8	20.9±1.8	<0.05
PSMM, % (43.5-48.0)	Below normal	295 (22.6%)	36 (6.1%)	259 (36.2%)	<0.001	40.0±3.4	51.6±1.7	39.8±3.5	<0.001
	Normal	418 (32.1%)	124 (21.2%)	294 (40.9%)	<0.001	45.9±1.3	46.5±1.2	45.7±1.3	<0.05
	Above normal	591 (45.3%)	426 (72.7%)	165 (22.9%)	<0.001	51.6±2.4	52.0±2.5	50.5±1.8	<0.01
	Total	1304	586	718		45.8±2.4	46.7±1.8	45.3±2.2	<0.05
TBW, kg (25.0-39.5)	Below normal	30 (2.3%)	3 (0.5%)	27 (3.8%)	<0.001**	23.2±1.6	22.5±2.5	23.2±1.5	>0.05
	Normal	980 (75.2%)	318 (54.3%)	662 (92.2%)	<0.001	33.8±3.6	36.5±2.5	32.5±3.3	<0.001
	Above normal	294 (22.5%)	265 (45.2%)	29 (4.0%)	<0.001	42.8±3.2	42.8±2.7	43.4±6.2	>0.05
	Total	1304	586	718		33.3±2.8	33.9±2.6	33.1±3.7	>0.05
ECF, kg (11.3-14.8)	Below normal	74 (5.7%)	7 (1.2%)	67 (9.3%)	<0.001*	10.5±1.1	8.8±3.1	10.6±0.5	<0.01
	Normal	771 (59.1%)	280 (47.8%)	491 (68.4%)	<0.001	13.5±0.9	13.8±0.7	13.2±0.9	<0.05
	Above normal	459 (35.2%)	299 (51.0%)	160 (22.3%)	<0.001	16.3±1.5	16.3±1.3	16.1±1.8	>0.05
	Total	1304	586	718		13.4±1.2	13.0±1.7	13.3±1.1	>0.05
BMC, kg (1.70-2.31)	Below normal	132 (10.1%)	19 (3.2%)	113 (15.7%)	<0.001	1.7±0.1	1.7±0.1	1.7±0.1	>0.05
	Normal	985 (75.5%)	452 (77.1%)	533 (74.2%)	>0.05	2.1±0.2	2.1±0.2	2.1±0.2	>0.05
	Above normal	187 (14.3%)	115 (19.6%)	72 (10.1%)	<0.001	2.6±0.2	2.6±0.2	2.6±0.2	>0.05
	Total	1304	586	718		2.1±0.2	2.1±0.2	2.1±0.2	>0.05
BMR, kcal/day (1300-1700)	Below normal	143 (10.9%)	11 (1.9%)	132 (18.4%)	<0.001	1236.6±45.6	1219.1±73.2	1238.1±42.7	>0.05
	Normal	1159 (88.9%)	573 (97.8%)	586 (81.6%)	<0.001	1602.9±148.5	1689.1±113.6	1518.6±129.0	<0.001
	Above normal	2 (0.15%)	2 (0.3%)	-		2298.5±119.5	2298.5±119.5	-	
	Total	1304	586	718		1712.7±104.5	1735.5±102.1	918.9±57.2	<0.001
msBMR, kcal/m ² /day (777.0-900.0)	Below normal	101 (7.8%)	11 (1.9%)	90 (12.5%)	<0.001	747.1±22.4	745.3±28.2	747.3±21.7	>0.05
	Normal	657 (50.4%)	242 (41.3%)	415 (57.8%)	<0.001	842.9±33.7	855.9±29.7	835.3±33.6	>0.05
	Above normal	546 (41.9%)	333 (56.8%)	213 (29.7%)	<0.001	958.7±38.7	960.1±34.4	956.7±44.8	>0.05
	Total	1304	586	718		849.6±31.6	853.7±30.8	846.4±33.3	>0.05

Note: p – statistical significance of differences between men and women in frequency indicators (according to the χ^2 test, * – with Yates correction, ** – according to Fisher exact test); p_i – statistical significance of the difference between men and women in terms of average indicators (according to the Mann-Whitney U test)

Таблица 3 Показатели БИА состава тела обследованных в зависимости от их возраста

Показатель, единица измерения и (референсные значения)	Значения	Возраст (лет)					p ₁ -p ₂	p ₁ -p ₃	p ₁ -p ₄	p ₂ -p ₃	p ₂ -p ₄	p ₃ -p ₄
		18-44 (n=820)				75-90 (n=6)						
		p ₁	p ₂	p ₃	p ₄							
ИМТ, кг/м ² (18,5-25,0)	ниже нормы	17,3±0,8	17,3±0,9	17,9±0,3	17,7±0,3		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	норма	22,1±1,5	22,4±1,5	22,7±1,5	21,4±3,0				p>0,05			
	выше нормы	29,8±3,7	31,0±4,7	30,4±3,8	31,5±4,5				p>0,05			
	все случаи	23,1±2,0	23,6±2,4	23,7±1,8	23,5±2,5				p>0,05			
ИТБ (0,69-0,81)	ниже нормы	0,84±0,15	0,84±0,04	0,86±0,01	0,90±0,01				p>0,05			
	норма	0,89±0,17	0,88±0,05	0,9±0,06	0,95±0,04				p>0,05			
	выше нормы	0,91±0,08	0,92±0,08	0,94±0,10	0,93±0,05				p>0,05			
	все случаи	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,0				p>0,05			
ЖМ, кг (8,7-16,3)	ниже нормы	6,3±3,4	6,0±2,0	4,7±1,3	6,5±1,8		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	норма	14,6±5,0	14,9±4,9	15,7±5,0	14,0±4,3		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	выше нормы	32,2±8,9	34,0±10,3	31,2±9,0	36,4±15,4				p>0,05			
	все случаи	17,7±5,8	18,3±5,8	17,2±5,1	18,9±6,6				p>0,05			
ДЖМ, % (20-30)	ниже нормы	13,5±7,7	12,3±6,3	9,3±2,3	15,8±4,2		<0,05	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001
	норма	23,2±6,5	23,7±7,2	25,3±7,5	21,4±4,9		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	выше нормы	38,2±6,7	40,3±6,9	38,2±7,1	40,8±6,1		<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	все случаи	24,9±7,0	25,4±6,8	24,3±5,6	26,0±3,7				p>0,05			
ТМ, кг (34,1-53,8)	ниже нормы	42,8±7,6	45,2±9,2	45,8±5,7	34,5±5,5		<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
	норма	47,7±6,8	47,7±6,3	46,3±7,7	50,6±9,64		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	выше нормы	51,0±7,7	49,3±7,3	49,7±7,7	50,3±10,8		<0,01	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	все случаи	47,2±7,4	47,4±7,6	47,3±5,3	45,1±3,8				p>0,05			
АКМ, кг (17,8-28,2)	ниже нормы	25,8±6,0	27,5±7,7	29,5±7,5	17,3±1,2		<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001
	норма	30,2±5,3	29,9±5,7	28,7±7,1	33,0±8,1		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	выше нормы	31,9±5,4	29,3±5,9	28,7±6,6	28,7±9,5		<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	все случаи	29,3±5,6	28,9±6,4	28,9±4,7	26,3±3,2				p>0,05			
ДАКМ, % (50-56)	ниже нормы	59,9±8,1	59,9±6,1	64,3±11,8	50,0±0,9		>0,05	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01
	норма	62,8±6,5	63,2±9,2	61,0±13,2	65,2±0,7		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	выше нормы	62,5±8,4	59,5±9,5	57,6±9,9	56,3±6,4		<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	все случаи	61,7±7,7	60,9±8,3	61,0±8,3	57,2±2,4				p>0,05			
СММ, кг (18,2-24,3)	ниже нормы	23,0±5,4	22,6±6,9	23,0±2,2	12,7±0,3		>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
	норма	24,3±4,5	22,7±4,5	20,8±5,4	24,0±1,1		<0,001	<0,001	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
	выше нормы	23,8±4,6	21,2±4,7	20,9±5,9	20,0±4,2		<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	все случаи	23,7±4,8	22,2±5,4	21,6±4,2	18,9±1,8		<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ДСММ, % (43,5-48,0)	ниже нормы	53,2±4,2	49,0±6,0	50,1±4,2	36,7±1,1		<0,01	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	норма	50,4±3,6	47,3±4,1	44,2±4,9	47,5±2,9		<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	выше нормы	46,2±3,8	42,6±3,8	41,6±4,1	39,9±3,0		<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	все случаи	50,0±3,9	46,3±4,6	45,3±4,4	41,3±2,0		<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ОЖО, кг (25,0-39,5)	ниже нормы	31,3±5,6	33,1±6,8	33,6±5,4	25,3±2,5				p>0,05			
	норма	35,1±5,2	34,9±4,6	33,9±5,7	37,1±5,5				p>0,05			
	выше нормы	37,4±5,5	36,1±5,4	36,4±5,6	36,8±7,9				p>0,05			
	все случаи	34,6±5,4	34,7±5,6	34,6±3,9	33,1±2,8				p>0,05			

ВКЖ, кг (11.3-14.8)

ниже нормы	12,5±2,2	12,8±2,5	12,7±1,2	9,5±0,5	p>0,05
норма	13,8±1,6	13,5±1,4	12,9±1,7	14,0±1,0	p>0,05
выше нормы	15,5±2,1	14,8±1,9	14,6±1,9	14,7±2,2	p>0,05
все случаи	13,9±2,0	13,7±1,9	13,4±1,3	12,7±1,0	p>0,05
ниже нормы	1,89±0,22	1,87±0,35	1,82±0,08	1,37±0,11	p>0,05
норма	2,05±0,22	1,98±0,19	1,86±0,23	2,03±0,24	<0,01 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05
выше нормы	2,3±0,26	2,24±0,28	2,17±0,28	2,18±0,24	p>0,05
все случаи	2,1±0,2	2,0±0,3	1,9±0,2	1,9±0,2	p>0,05
ниже нормы	1429,6±190,6	1483,4±241,7	1546,0±115,6	1161,0±105,5	p>0,05
норма	1569,0±167,9	1563,6±166,5	1522,4±223,9	1658,0±312,8	p>0,05
выше нормы	1625,1±170,8	1542,9±185,8	1521,5±208,4	1524,7±301,5	p>0,05
все случаи	1541,3±176,4	1529,9±198,0	1530,0±149,3	1447,9±101,4	p>0,05
ниже нормы	907,4±67,4	907,8±47,4	648,5±43,6	873,0±1,0	>0,05 <0,001 >0,05 >0,05 >0,05
норма	924,0±65,3	922,9±68,7	905,8±83,5	928,6±5,2	p>0,05
выше нормы	854,9±58,5	825,9±60,3	827,8±69,6	799,9±42,4	p>0,05
все случаи	895,4±63,7	885,5±58,8	984,1±65,5	867,2±15,9	>0,05 <0,001 >0,05 <0,001 >0,05 >0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия между всеми возрастными группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса; р₁-р₂ и т.д. – при сравнении между соответствующими возрастными группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Table 3 BIA of body composition of respondents depending on their age

Variable, units, and (reference values)	Normal, above, and below-range impedance values	Age (years)				p ₁ -p ₂	p ₁ -p ₃	p ₁ -p ₄	p ₂ -p ₃	p ₂ -p ₄	p ₃ -p ₄
		18-44 (n=820)	45-59 (n=328)	60-74 (n=150)	75-90 (n=6)						
BMI, kg/m ² (18.5-25.0)	Below normal	17.3±0.8	17.3±0.9	17.9±0.3	17.7±0.3	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05
	Normal	22.1±1.5	22.4±1.5	22.7±1.5	21.4±3.0						
	Above normal	29.8±3.7	31.0±4.7	30.4±3.8	31.5±4.5						
	Total	23.1±2.0	23.6±2.4	23.7±1.8	23.5±2.5						
WHR (0.69-0.81)	Below normal	0.84±0.15	0.84±0.04	0.86±0.01	0.90±0.01						
	Normal	0.89±0.17	0.88±0.05	0.9±0.06	0.95±0.04						
	Above normal	0.91±0.08	0.92±0.08	0.94±0.10	0.93±0.05						
	Total	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.0						
FM, kg (8.7-16.3)	Below normal	6.3±3.4	6.0±2.0	4.7±1.3	6.5±1.8	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05
	Normal	14.6±5.0	14.9±4.9	15.7±5.0	14.0±4.3	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05
	Above normal	32.2±8.9	34.0±10.3	31.2±9.0	36.4±15.4						
	Total	17.7±5.8	18.3±5.8	17.2±5.1	18.9±6.6						
PBF, % (20-30)	Below normal	13.5±7.7	12.3±6.3	9.3±2.3	15.8±4.2	<0.05	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	<0.001
	Normal	23.2±6.5	23.7±7.2	25.3±7.5	21.4±4.9	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05
	Above normal	38.2±6.7	40.3±6.9	38.2±7.1	40.8±6.1	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05
	Total	24.9±7.0	25.4±6.8	24.3±5.6	26.0±3.7						

FFM, kg (34.1-53.8)	Below normal	42.8±7.6	45.2±9.2	45.8±5.7	34.5±5.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Normal	47.7±6.8	47.7±6.3	46.3±7.7	50.6±9.64	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Above normal	51.0±7.7	49.3±7.3	49.7±7.7	50.3±10.8	<0.01	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Total	47.2±7.4	47.4±7.6	47.3±5.3	45.1±3.8			p>0.05				
BCM, kg (17.8-28.2)	Below normal	25.8±6.0	27.5±7.7	29.5±7.5	17.3±1.2	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Normal	30.2±5.3	29.9±5.7	28.7±7.1	33.0±8.1	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Above normal	31.9±5.4	29.3±5.9	28.7±6.6	28.7±9.5	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Total	29.3±5.6	28.9±6.4	28.9±4.7	26.3±3.2			p>0.05				
PBCM, % (50-56)	Below normal	59.9±8.1	59.9±6.1	64.3±11.8	50.0±0.9	>0.05	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01
	Normal	62.8±6.5	63.2±9.2	61.0±13.2	65.2±0.7	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05
	Above normal	62.5±8.4	59.5±9.5	57.6±9.9	56.3±6.4	<0.001	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05
	Total	61.7±7.7	60.9±8.3	61.0±8.3	57.2±2.4			p>0.05				
SMM, kg (18.2-24.3)	Below normal	23.0±5.4	22.6±6.9	23.0±2.2	12.7±0.3	>0.05	>0.05	<0.001	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001
	Normal	24.3±4.5	22.7±4.5	20.8±5.4	24.0±1.1	<0.001	<0.001	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05
	Above normal	23.8±4.6	21.2±4.7	20.9±5.9	20.0±4.2	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Total	23.7±4.8	22.2±5.4	21.6±4.2	18.9±1.8	<0.001	<0.001	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
PSMM, % (43.5-48.0)	Below normal	53.2±4.2	49.0±6.0	50.1±4.2	36.7±1.1	<0.01	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Normal	50.4±3.6	47.3±4.1	44.2±4.9	47.5±2.9	<0.01	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Above normal	46.2±3.8	42.6±3.8	41.6±4.1	39.9±3.0	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Total	50.0±3.9	46.3±4.6	45.3±4.4	41.3±2.0	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
TBW, kg (25.0-39.5)	Below normal	31.3±5.6	33.1±6.8	33.6±5.4	25.3±2.5			p>0.05				
	Normal	35.1±5.2	34.9±4.6	33.9±5.7	37.1±5.5			p>0.05				
	Above normal	37.4±5.5	36.1±5.4	36.4±5.6	36.8±7.9			p>0.05				
	Total	34.6±5.4	34.7±5.6	34.6±3.9	33.1±2.8			p>0.05				
ECF, kg (11.3-14.8)	Below normal	12.5±2.2	12.8±2.5	12.7±1.2	9.5±0.5			p>0.05				
	Normal	13.8±1.6	13.5±1.4	12.9±1.7	14.0±1.0			p>0.05				
	Above normal	15.5±2.1	14.8±1.9	14.6±1.9	14.7±2.2			p>0.05				
	Total	13.9±2.0	13.7±1.9	13.4±1.3	12.7±1.0			p>0.05				
BMC, kg (1.70-2.31)	Below normal	1.89±0.22	1.87±0.35	1.82±0.08	1.37±0.11			p>0.05				
	Normal	2.05±0.22	1.98±0.19	1.86±0.23	2.03±0.24	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Above normal	2.3±0.26	2.24±0.28	2.17±0.28	2.18±0.24			p>0.05				
	Total	2.1±0.2	2.0±0.3	1.9±0.2	1.9±0.2			p>0.05				
BMR, kcal/day (1300-1700)	Below normal	1429.6±190.6	1483.4±241.7	1546.0±115.6	1161.0±105.5			p>0.05				
	Normal	1569.0±167.9	1563.6±166.5	1522.4±223.9	1658.0±312.8			p>0.05				
	Above normal	1625.1±170.8	1542.9±185.8	1521.5±208.4	1524.7±301.5			p>0.05				
	Total	1541.3±176.4	1529.9±198.0	1530.0±149.3	1447.9±101.4			p>0.05				
msBMR, kcal/m ² /day (777.0-900.0)	Below normal	907.4±67.4	907.8±47.4	648.5±43.6	873.0±1.0	>0.05	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05
	Normal	924.0±65.3	922.9±68.7	905.8±83.5	928.6±5.2			p>0.05				
	Above normal	854.9±58.5	825.9±60.3	827.8±69.6	799.9±42.4			p>0.05				
	Total	895.4±63.7	885.5±58.8	984.1±65.5	867.2±15.9	>0.05	<0.001	>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05

Note: p – statistical significance of the difference between all age groups (according to the Kruskal-Wallis H-test; p₁–p₂, etc. – when comparing between the corresponding age groups (according to the Mann-Whitney U-test))

Таблица 4 Показатели БИА состава тела обследованных в зависимости от ИМТ

Показатель, единица измерения и референсные значения)	ИМТ					p ₁ -p ₂	p ₁ -p ₃	p ₁ -p ₄	p ₁ -p ₅	p ₂ -p ₃	p ₂ -p ₄	p ₂ -p ₅	p ₃ -p ₄	p ₃ -p ₅	p ₄ -p ₅
	Нормальная масса тела (18,5-24,9) (n=637)	ИЗМТ (25,0-30,0) (n=330)	ОЖ I (30,1-34,9) (n=189)	ОЖ II (35,0-40,0) (n=60)	ОЖ III (40,1 и более) (n=14)										
	1	2	3	4	5										
ИМТ, кг/м ² (18,5-25,0)	22,2±1,5	27,6±1,4	32,3±1,3	36,9±1,3	44,0±3,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
ИТБ (0,69-0,81)	0,89±0,15	0,91±0,09	0,93±0,08	0,94±0,07	0,94±0,06	p>0,05									
ЖМ, кг (8,7-16,3)	14,7±5,0	27,0±5,3	37,3±6,2	44,7±5,3	59,0±11,8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05
ДЖМ, % (20-30)	23,3±6,7	35,3±5,3	42,3±5,1	45,9±4,4	52,8±5,6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
ТМ, кг (34,1-53,8)	47,7±6,8	49,5±7,7	50,7±7,7	52,9±6,8	52,1±6,2	p>0,05									
АКМ, кг (17,8-28,2)	30,1±5,5	29,9±5,8	31,3±6,4	31,3±5,4	32,4±5,1	p>0,05									
ДАКМ, % (50-56)	62,8±7,7	60,3±8,0	61,7±11,6	59,1±5,8	63,2±14,3	p>0,05									
СММ, кг (18,2-24,3)	23,8±4,7	22,7±5,0	22,1±4,9	22,4±4,3	20,4±4,3	p>0,05									
ДСММ, % (43,5-48,0)	49,4±4,2	45,3±4,2	43,1±3,9	42,0±3,1	38,7±4,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ОЖО, кг (25,0-39,5)	35,0±5,1	36,2±5,6	37,2±5,4	38,7±5,0	38,2±4,6	p>0,05									
ВКЖ, кг (11,3-14,8)	13,7±1,6	14,8±2,2	15,3±1,8	15,9±1,5	16,6±1,9	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ММКТ, кг (1,70-2,31)	2,02±0,23	2,19±0,27	2,31±0,26	2,42±0,22	2,57±0,30	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ОО, ккал/сут. (1300-1700)	1566,2±172,7	1560,1±183,4	1607,0±203,0	1604,4±160,0	1641,2±161,9	p>0,05									
УОО, ккал/м ² /сут. (777,0-900,0)	922,8±67,3	854,8±58,8	830,7±64,3	801,3±49,9	783,4±58,6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечания: р – статистическая значимость различия между всеми группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса; р₁ – р₂ и т.д. – при сравнении между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Table 4 BIA of body composition of respondents depending on BMI

Variable, units, and (reference values)	Weight classification by BMI					p_1-p_2	p_1-p_3	p_1-p_4	p_1-p_5	p_2-p_3	p_2-p_4	p_2-p_5	p_3-p_4	p_3-p_5	p_4-p_5
	Normal body weight (BMI 18.5-24.9) (n=637)	OW (BMI 25.0-30.0) (n=330)	OB class I (BMI 30.1-34.9) (n=189)	OB class II (BMI 35.0-40.0) (n=60)	OB class III (BMI ≥40.1) (n=14)										
BMI, kg/m ² (18.5-25.0)	22.2±1.5	27.6±1.4	32.3±1.3	36.9±1.3	44.0±3.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01
WHR (0.69-0.81)	0.89±0.15	0.91±0.09	0.93±0.08	0.94±0.07	0.94±0.06	p>0.05									
FMI, kg (8.7-16.3)	14.7±5.0	27.0±5.3	37.3±6.2	44.7±5.3	59.0±11.8	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	<0.01	>0.05
PBF, % (20-30)	23.3±6.7	35.3±5.3	42.3±5.1	45.9±4.4	52.8±5.6	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05
FFM, kg (34.1-53.8)	47.7±6.8	49.5±7.7	50.7±7.7	52.9±6.8	52.1±6.2	p>0.05									
BCM, kg (17.8-28.2)	30.1±5.5	29.9±5.8	31.3±6.4	31.3±5.4	32.4±5.1	p>0.05									
PBCM, % (50-56)	62.8±7.7	60.3±8.0	61.7±11.6	59.1±5.8	63.2±14.3	p>0.05									
SMM, kg (18.2-24.3)	23.8±4.7	22.7±5.0	22.1±4.9	22.4±4.3	20.4±4.3	p>0.05									
PSMM, % (43.5-48.0)	49.4±4.2	45.3±4.2	43.1±3.9	42.0±3.1	38.7±4.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
TBW, kg (25.0-39.5)	35.0±5.1	36.2±5.6	37.2±5.4	38.7±5.0	38.2±4.6	p>0.05									
ECF, kg (11.3-14.8)	13.7±1.6	14.8±2.2	15.3±1.8	15.9±1.5	16.6±1.9	<0.01	<0.001	<0.001	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
BMC, kg (1.70-2.31)	2.02±0.23	2.19±0.27	2.31±0.26	2.42±0.22	2.57±0.30	<0.01	<0.001	<0.001	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
BMR, kcal/day (1300-1700)	1566.2±172.7	1560.1±183.4	1607.0±203.0	1604.4±160.0	1641.2±161.9	p>0.05									
msBMR, kcal/m ² /day (777.0-900.0)	922.8±67.3	854.8±58.8	830.7±64.3	801.3±49.9	783.4±58.6	<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Notes: p – statistical significance of the difference between all groups (according to the Kruskal-Wallis H-test; p_1-p_2 , etc. – when comparing between the corresponding groups (according to the Mann-Whitney U-test)

Как видно из представленных в табл. 5 данных, отмечена прямая корреляционная связь между данными по массе тела, возрасту и полу респондентов (зависимая переменная) и некоторыми показателями БИА (независимые переменные). Так, сильные положительные значимые ($p < 0,05$) линейные взаимосвязи отмечены между категориями людей с разным ИМТ с ЖМ ($r = 0,933$), ВКЖ ($r = 0,440$), ММКТ ($r = 0,522$) и ДЖМ ($r = 0,855$), отрицательная линейная взаимосвязь – с УОО ($r = -0,521$) и ДСММ ($r = -0,605$).

В зависимости от гендерной принадлежности обследованных отмечены сильные линейные взаимосвязи обоих полов с ДЖМ ($r = 0,396$), негативная линейная взаимосвязь – с ТМ ($r = -0,619$), АКМ ($r = -0,583$), СММ ($r = -0,710$), ДСММ ($r = -0,534$), ОЖО ($r = -0,603$) и ОО ($r = -0,583$).

Многофакторный анализ полученных данных БИА с возрастом респондентов показал наличие средней положительной линейной взаимосвязи возраста с ИМТ ($r = 0,344$), и отрицательной линейной взаимосвязи с ДСММ ($r = -0,143$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы наблюдается рост числа научных публикаций, посвящённых изучению состава тела как общего населения, так и пациентов с различными заболеваниями [4, 6, 10]. Чаще всего компоненты тела были изучены с помощью электроимпедансометрии, которая в основном используется в спортивной медицине, диетологии, нефрологии и терапии [4-9]. Как подчёркивают Campa F et al (2022) в своём систематическом обзоре, использование БИА для изучения состава тела спортсменов имеет наивысшую степень точности и позволяет определить максимально точное содержание ЖМ и объёма вне-и внутриклеточной жидкости организма, в связи с чем авторы рекомендуют считать его «эталонным» методом [10].

В зарубежных странах изучение распространённости ОЖ среди населения нередко проводится с использованием БИА, который по сравнению с традиционными методами показал свою более высокую валидность [10, 11]. Так, de-Mateo-Silleras B et al (2019) при обследовании 167 детей с ОЖ отметили, что у 12% из них при БИА доля ЖМ находилась в пределах референсных значений. В связи с этим, авторы для диагностики ИЗМТ, кроме использования стандартных методик и формул, рекомендуют обязательный БИА состава тела [11]. В другом своём исследовании de-Mateo-Silleras B et al (2018) также подтверждают высокую диагностическую точность БИА у лиц пожилого возраста, где указанный метод позволил более точно оценить не только характеристику ИЗМТ, но и степень потери объёма мышечной массы с увеличением возраста [12], что также было доказано и нами, где с увеличением возраста обследованных отмечалось значимое снижение доли скелетно-мышечной массы, что подтверждает естественный процесс саркопении.

Проведённое польскими авторами исследование с включением 854 человек в возрасте 20-40 лет с нормальным ИМТ без предварительной рандомизации показало, что при БИА у 15,78% женщин и 7,83% мужчин выявляется избыточное содержание ЖМ при нормальных росто-весовых показателях. Такой феномен авторы квалифицировали как метаболическое ожирение с нормальной массой тела – *metabolically obese but normal-weight syndrome* (MONW) [13]. Хотим отметить, что среди обследованных нами респондентов избыточное содержание ЖМ отмечалось у более половины из них (62,2%), что в несколько раз выше по сравнению с вышеуказанными данными польских авторов.

В нашей республике БИА для изучения состава тела впервые был внедрён в рамках настоящего исследования, при этом были

active linear correlations with FFM ($r = -0,619$), BCM ($r = -0,583$), SMM ($r = -0,710$), PSMM ($r = -0,534$), TBW ($r = -0,603$), and BMR ($r = -0,583$).

After analyzing the BIA data obtained from the participants, it was found that there were positive linear relationships between age and BMI ($r = 0,344$). On the other hand, negative linear relationships were observed with PBCM ($r = -0,143$).

DISCUSSION

In recent years, there has been an increase in scientific research on body composition in both the general population and patients with various diseases [4, 6, 10]. Electrical impedance measurements are frequently used to study body components, particularly in sports medicine, nutrition, nephrology, and internal medicine [4-9]. As stated by Campa F et al (2022) in their systematic review, the use of BIA to study the body composition of athletes has shown the highest degree of accuracy. This method allows for the determination of the most precise content of FM and the volume of ECF and ICF. Therefore, the authors recommend considering BIA as a reference method [10].

Using BIA to study OB prevalence has shown higher validity than traditional methods [10, 11]. De Mateo-Silleras B et al (2019) found that 12% of children with OB had FM within reference ranges when examined using BIA. In addition to using standard methods and formulas, the authors recommend the introduction of BIA of body composition to diagnose OW [11]. Another study by de-Mateo-Silleras B et al (2018) confirms the high diagnostic accuracy of BIA in older adults. The method used in the study allowed for a more accurate assessment of OW characteristics and the degree of muscle mass loss with increasing age [12]. The study also found that as the age of the subjects increased, a significant decrease in the proportion of skeletal muscle mass was noted, confirming the natural process of sarcopenia.

A study of 854 adults aged 20-40 with normal BMI found that 15.78% of women and 7.83% of men had excess fat content despite normal weight and height. The authors termed this phenomenon "metabolic obesity with normal body weight" (MONW) [13]. Excess fat content was observed in over half (62.2%) of surveyed respondents, which is several times higher than reported by the authors.

In the Republic of Tajikistan, 1304 people underwent body composition analysis as part of a pilot study without prior randomization. Our research has indicated that individuals in our region have varying body compositions, including normal, excess, or lower levels of FM, FFM, and TBW. In addition, we found a correlation between certain BIA variables based on the subjects' weight, age, and gender. It is important to note that OW individuals with a BMI above 25.0 kg/m² do not always have a high amount of body fat. In this regard, an increase in BMI may indicate abnormal weight, and the presence of OB should be confirmed with high-tech diagnostic tests such as BIA.

It's crucial to analyze the components of the body to observe the changes in the content of FM and TBW. This is especially crucial for patients with metabolic syndrome, chronic renal failure, and decompensated heart failure with peripheral edema. By doing so, monitoring the dynamics of these changes becomes possible [14, 15]. In this regard, there is a need to conduct a body

Таблица 5 Корреляционный анализ показателей биоимпедансометрии с возрастом, полом и ИМТ

Показатель, единица измерения и (референсные значения)	ИМТ (кг/м ²)	Пол (мужской, женский)	Возраст (18-90 лет)
ИМТ, кг/м ² (18,5-25,0)	-	r=0,132	r=0,344
	-	p<0,000	p<0,000
ИТБ (0,69-0,81)	r=0,182	r= -0,078	r=0,121
	p<0,000	p<0,005	p<0,000
ЖМ, кг (8,7-16,3)	r=0,933	r=0,199	r=0,292
	p<0,000	p<0,000	p<0,000
ДЖМ, % (20-30)	r=0,855	r=0,396	r=0,298
	p<0,000	p<0,000	p<0,000
ТМ, кг (34,1-53,8)	r=0,262	r= -0,619	r=0,062
	p<0,000	p<0,000	p<0,026
АКМ, кг (17,8-28,2)	r=0,159	r= -0,583	r= -0,054
	p<0,000	p<0,000	p=0,053
ДАКМ, % (50-56)	r= -0,042	r= -0,129	r= -0,143
	p=0,134	p<0,000	p<0,000
СММ, кг (18,2-24,3)	r= -0,121	r= -0,710	r= -0,234
	p<0,000	p<0,000	p<0,000
ДСММ, % (43,5-48,0)	r= -0,605	r= -0,534	r= -0,563
	p<0,000	p<0,000	p<0,000
ОЖО, кг (25,0-39,5)	r=0,259	r= -0,603	r=0,055
	p<0,000	p<0,000	p<0,046
ВКЖ, кг (11,3-14,8)	r=0,440	r= -0,354	r=0,022
	p<0,000	p<0,000	p<0,437
ММКТ, кг (1,70-2,31)	r=0,522	r= -0,225	r=0,001
	p<0,000	p<0,000	p=0,977
ОО, ккал/сут. (1300-1700)	r=0,161	r= -0,583	r= -0,053
	p<0,000	p<0,000	p=0,056
УОО, ккал/м ² /сут. (777,0-900,0)	r= -0,521	r= -0,342	r= -0,262
	p<0,000	p<0,000	p<0,000

Table 5 Correlation of bioimpedance value with age, gender, and BMI

Variable, units, and (reference values)	BMI (kg/m ²)	Gender (male, female)	Age (18-90 y.o.)
BMI, kg/m ² (18.5-25.0)	-	r=0.132	r=0.344
	-	p<0.000	p<0.000
WHR (0.69-0.81)	r=0.182	r= -0.078	r=0.121
	p<0.000	p<0.005	p<0.000
FM, kg (8.7-16.3)	r=0.933	r=0.199	r=0.292
	p<0.000	p<0.000	p<0.000
PBF, % (20-30)	r=0.855	r=0.396	r=0.298
	p<0.000	p<0.000	p<0.000
FFM, kg (34.1-53.8)	r=0.262	r= -0.619	r=0.062
	p<0.000	p<0.000	p<0.026
BCM, kg (17.8-28.2)	r=0.159	r=-0.583	r= -0.054
	p<0.000	p<0.000	p=0.053
PBCM, % (50-56)	r= -0.042	r=-0.129	r= -0.143
	p=0.134	p<0.000	p<0.000
SMM, kg (18.2-24.3)	r= -0.121	r= -0.710	r= -0.234
	p<0.000	p<0.000	p<0.000
PSMM, % (43.5-48.0)	r= -0.605	r= -0.534	r= -0.563
	p<0.000	p<0.000	p<0.000
TBW, kg (25.0-39.5)	r= 0.259	r= -0.603	r=0.055
	p<0.000	p<0.000	p<0.046
ECF, kg (11.3-14.8)	r=0.440	r= -0.354	r=0.022
	p<0.000	p<0.000	p<0.437
BMC, kg (1.70-2.31)	r=0.522	r= -0.225	r=0.001
	p<0.000	p<0.000	p=0.977
BMR, kcal/day (1300-1700)	r=0.161	r= -0.583	r= -0.053
	p<0.000	p<0.000	p=0.056
msBMR, kcal/m ² /day (777.0-900.0)	r= -0.521	r= -0.342	r= -0.262
	p<0.000	p<0.000	p<0.000

обследованы 1304 человек без предварительной рандомизации. Как показали наши исследования, у населения, проживающего в нашем регионе, отмечается различная пропорция состава тела с нормальным, избыточным или меньшим содержанием ЖМ, ТМ, а также ОЖ. Кроме того, нами была выявлена корреляционная связь некоторых показателей БИА в зависимости от массы тела, возраста и гендерной принадлежности обследованных. Следует отметить, что у лиц с ИЗМТ и ИМТ выше $25,0 \text{ кг/м}^2$ не всегда отмечалось высокое содержание ЖМ в организме. В связи с этим, можно сделать вывод о том, что повышение ИМТ можно использовать как индикатор аномального веса, а наличие ОЖ следует констатировать с помощью более высокотехнологичных диагностических тестов, одним из которых является БИА.

Важность анализа компонентного состава организма также обусловлена тем, что с его помощью возможно наблюдать за динамикой изменения содержания ЖМ и ОЖО, что, прежде всего, имеет важное значение у пациентов с метаболическим синдромом, хронической почечной дисфункцией и декомпенсированной сердечной недостаточностью с наличием периферических отёков [14, 15]. В связи с этим, имеется необходимость проведения БИА состава тела пациентов с вышеуказанными патологиями, которые в условиях нашего региона имеют свои особенности течения.

Ситникова ЕМ и соавт. (2014) при БИА состава тела 523 студентов в возрасте 18-21 лет показали, что у юношей, по сравнению с девушками имелось значимое превышение показателей мышечного компонента тела, АКМ и УОО, а по содержанию ЖМ имела место обратная ситуация [16]. Почти аналогичные данные были получены и в ходе нашего исследования, где число женщин с повышенными показателями ИМТ, ЖМ и ДЖМ значимо было больше, чем мужчин. Кроме того, мужская часть когорты по сравнению с женщинами чаще имела повышенные показатели ТМ, АКМ, ДАКМ, СММ, ДСММ, ОЖО, ВКЖ и УОО.

Башун НЗ и соавт. (2015) при исследовании состава тела 321 студента выявили гораздо частый дефицит массы тела по сравнению с его избытком. Кроме того, у абсолютного большинства обследованных содержание ЖМ было до верхней границы нормы, а у девушек – за пределами референсных значений [17]. В нашем исследовании низкий показатель ИМТ имел место у 71 (5,5%) обследованного, а избыток ЖМ – в 811 (62,2%) наблюдениях, гораздо чаще у лиц женского пола ($n=514$; 71,6%) по сравнению с мужчинами ($n=297$; 50,6%) ($p<0,001$).

Согласно данным Долговой ЛН и соавт. (2016) у 50,7% человек из числа 75 мужчин (средний возраст $38,6\pm 11,6$ лет), отмечены повышение индекса ЖМ, снижение АКМ и содержания ОЖО за счёт снижения внутриклеточного компонента на 12%. Авторы отмечают, что по мере увеличения доли ЖМ в организме, определённой при помощи БИА, отмечается пропорциональный рост факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Представляет интерес исследование, проведённое Нагибовичем ОА и соавт. (2018), которые при обследовании 226 мужчин в возрасте 21-44 лет у 53,9% из них выявили ИЗМТ, а у 12,8% – ожирение, хотя 16,4% и 24,3% из них по данным БИА имели нормальное содержание ЖМ в организме [19]. Гладышева АА и соавт. (2019), кроме всех преимуществ БИА показали, что процентное содержание ЖМ и ОЖО можно также использовать в качестве индикатора метаболического возраста, при этом было доказано, что эти показатели являются одним из биомаркёров старения человека, независимо от его пола [20].

Мутаева ИШ и соавт. (2021), проведя БИА состава тела 3391 человека, выявили, что с увеличением возраста происходит изменение его двигательной активности, и, соответственно этому,

composition analysis of patients with these pathologies, which have unique clinical courses in our region.

According to a study conducted by Sitnikova EM et al in 2014, which analyzed the body composition of 523 students aged between 18 to 21 years, it was found that the male students had a significantly higher muscle component of the body, BCM and msBMR as compared to the female students. However, the opposite was observed in terms of the content of FM [16]. Our study found significantly more women than men with elevated BMI and FM. Additionally, compared to women, the male participants had higher values for FFM, BCM, PBCM, SMM, PSMM, TBW, ECF, and msBMR.

Bashun NZ et al (2015) studied the body composition of 321 students and found that underweight was more prevalent than OW. In most cases examined, FM content was up to the upper limit of the normal range, though it was beyond the reference range in girls [17]. Our study found that 71 (5.5%) subjects had a low BMI, while 811 (62.2%) had excess FM. The latter was more prevalent in females ($n=514$; 71.6%) than in males ($n=297$; 50.6%) ($p<0.001$).

In a study conducted by Dolgovaya LN et al (2016), it was found that among 75 men with an average age of 38.6 ± 11.6 years, 50.7% showed an increase in FM values, a decrease in BCM and a reduction in the TBW. The reduction in TBW was due to a 12% reduction in the ICF. The authors found that as the body's proportion of FM, determined using BIA, increases, there is a proportional increase in risk factors for cardiovascular disease [18].

A study conducted by Nagibovich OA et al (2018) found that out of 226 men aged 21-44, 53.9% were identified as OW and 12.8% as OB. However, 16.4% and 24.3% of them, according to the BIA, had a normal FM component [19]. Gladysheva AA et al (2019) have demonstrated that BIA is an effective tool for measuring body composition. Additionally, they found that measurements of PBF and FM can provide insight into a person's metabolic age and act as a biomarker of aging, regardless of gender [20].

In a study conducted by Mutaeva ISh et al (2021), they analyzed the body composition of 3391 individuals through BIA. The study found that as people age, their physical activity changes, which leads to a shift in the balance between FM and SMM with a greater prevalence of sarcopenia [21]. Our study found a direct correlation between age and BMI, FM, PBF, TBW and WHR.

It is important to note that this study has certain limitations. Specifically, the changes in the BIA of body composition based on the physical activity level and eating habits should have been further explored. We plan to investigate these aspects in our future research.

CONCLUSION

BIA is an efficient method to assess the body's constitutional characteristics. It accurately determines the content of fat and lean mass, total body water, and basal metabolic rates. The differences in these parameters among individuals depend on their gender, age, and body weight. Compared to anthropometry, BIA provides a more precise determination of obesity presence and severity.

отмечается диспропорция жировой и костно-мышечной массы с преобладанием процесса саркопении [21]. Аналогичные данные были получены также и в нашем исследовании, где возраст имел прямую корреляционную связь с увеличением ИМТ, ЖМ, ДЖМ, ОЖО и индексом талия/бёдра.

Ограничением данного исследования является то, что не были изучены особенности изменения БИА состава тела в зависимости от степени физической активности и характера пищевого поведения обследованных. Эти аспекты будут предметом наших дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БИА композитного состава тела является высокоэффективным способом оценки конституциональных особенностей организма и позволяет адекватным образом определить содержание жировой и тощей массы, общей жидкости организма и показатели основного обмена. Различия содержания вышеуказанных параметров у обследованной когорты зависели от их пола, возраста и массы тела. Использование БИА композитного состава тела по сравнению с антропометрией позволяет более точно определить наличие и степень ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
2. Tham KW, Abdul Ghani R, Cua SC, Deerochanawong C, Foja M, Hocking S, et al. Obesity in South and Southeast Asia – a new consensus on care and management. *Obes Rev.* 2023;24(2):e13520. <https://doi.org/10.1111/obr.13520>
3. Абдуллозода СМ. Распространённость ожирения среди взрослого населения Таджикистана. *Вестник Авиценны.* 2022;24(1):19-28. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-1-19-28>
4. Орлова ИС, Кузнецова ЯВ, Кузмина АВ. Биоимпедансный анализ состава массы тела человека. *Университетская медицина Урала.* 2019;5(3):30-1.
5. Гайворонский ИВ, Ничипорук ГИ, Гайворонский ИН, Ничипорук НГ. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2017;12(4):365-84. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.406>
6. Богданов АР, Дербенёва СА, Богданова АА. Особенности основного обмена и композиционного состава тела у больных с ожирением и диастолической сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология.* 2015;2:20-9. <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2015.02.02>
7. Торнуев ЮВ, Непомнящих ДЛ, Никитюк ДБ, Лапий ГА, Молодых ОП, Непомнящих РД, и др. Диагностические возможности неинвазивной биоимпедансометрии. *Фундаментальные исследования.* 2014;10-4:782-8.
8. Синдеева ЛВ, Казакова ГН. Антропометрия и биоимпедансометрия: параллели и расхождения. *Фундаментальные исследования.* 2013;9-3:476-80.
9. Николаев ДВ, Щельякина СП. Биоимпедансный анализ состава тела человека: медицинское применение, терминология. *Клиническое питание и метаболизм.* 2021;2(2):80-91. <https://doi.org/10.17816/clinutr72132>
10. Campa F, Gobbo LA, Stagi S, Cyrino LT, Toselli S, Marini E, Coratella G. Bioelectrical impedance analysis versus reference methods in the assessment of body composition in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2022;122(3):561-89. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04879-y>
11. de-Mateo-Silleras B, de-la-Cruz-Marcos S, Alonso-Izquierdo L, Camina-Martin MA, Marugán-de-Miguelsanz JM, Redondo-Del-Río MP. Bioelectrical impedance vector analysis in obese and overweight children. *PLoS One.* 2019;14(1):e0211148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211148>
12. de-Mateo-Silleras B, Camina-Martin MA, de-Frutos-Allas JM, de-la-Cruz-Marcos S, Carreño-Enciso L, Redondo-Del-Río MP. Bioimpedance analysis as an indicator of muscle mass and strength in a group of elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2018;113:113-9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.09.025>
13. Bednarek-Tupikowska G, Stachowska B, Miazgowski T, Krzyżanowska-Świniarska B, Kutra B, Jaworski M, et al. Evaluation of the prevalence of metabolic obesity and normal weight among the Polish population. *Endokrynol Pol.* 2012;63(6):447-55.

REFERENCES

1. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
2. Tham KW, Abdul Ghani R, Cua SC, Deerochanawong C, Foja M, Hocking S, et al. Obesity in South and Southeast Asia – a new consensus on care and management. *Obes Rev.* 2023;24(2):e13520. <https://doi.org/10.1111/obr.13520>
3. Abdullozoda SM. Rasprostranyonnost' ozhireniya sredi vzroslogo naseleniya Tadjikistana [Prevalence of obesity among the adult population of Tajikistan]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2022;24(1):19-28. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-1-19-28>
4. Orlova IS, Kuznetsova YaV, Kuzmina AV. Bioimpedansnyy analiz sostava massy tela cheloveka [Bioimpedance analysis of human body mass composition]. *Universitetskaya meditsina Urala.* 2019;5(3):30-1.
5. Gayvoronskiy IV, Nichiporuk GI, Gayvoronskiy IN, Nichiporuk NG. Bioimpedansometriya kak metod otsenki komponentnogo sostava tela cheloveka (obzor literatury) [Bioimpedanceometry as a method of the component bodystructure assessment (review)]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2017;12(4):365-84. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.406>
6. Bogdanov AR, Derbenyova SA, Bogdanova AA. Osobennosti osnovnogo obmena i kompozitsionnogo sostava tela u bol'nykh s ozhireniem i diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Features basal metabolism and body composition in obese patients, and diastolic heart failure]. *Kreativnaya kardiologiya.* 2015;2:20-9. <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2015.02.02>
7. Tornuev YuV, Nepomnyashchikh DL, Nikityuk DB, Lapiy GA, Molodykh OP, Nepomnyashchikh RD, i dr. Diagnosticheskie vozmozhnosti neinvazivnoy bioimpedansometrii [Diagnostic capability of noninvasive bioimpedance]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;10-4:782-8.
8. Sindeeva LV, Kazakova GN. Antropometriya i bioimpedansometriya: paralleli i rashkhozheniya [Anthropometry and bioimpedanceometry: Parallels and divergences]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013;9-3:476-80.
9. Nikolaev DV, Shchelykalina SP. Bioimpedansnyy analiz sostava tela cheloveka: meditsinskoe primeneniye, terminologiya [Bioimpedance analysis of human body composition: Medical applications, terminology]. *Klinicheskoe pitaniye i metabolizm.* 2021;2(2):80-91. <https://doi.org/10.17816/clinutr72132>
10. Campa F, Gobbo LA, Stagi S, Cyrino LT, Toselli S, Marini E, Coratella G. Bioelectrical impedance analysis versus reference methods in the assessment of body composition in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2022;122(3):561-89. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04879-y>
11. de-Mateo-Silleras B, de-la-Cruz-Marcos S, Alonso-Izquierdo L, Camina-Martin MA, Marugán-de-Miguelsanz JM, Redondo-Del-Río MP. Bioelectrical impedance vector analysis in obese and overweight children. *PLoS One.* 2019;14(1):e0211148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211148>
12. de-Mateo-Silleras B, Camina-Martin MA, de-Frutos-Allas JM, de-la-Cruz-Marcos S, Carreño-Enciso L, Redondo-Del-Río MP. Bioimpedance analysis as an indicator of muscle mass and strength in a group of elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2018;113:113-9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.09.025>
13. Bednarek-Tupikowska G, Stachowska B, Miazgowski T, Krzyżanowska-Świniarska B, Kutra B, Jaworski M, et al. Evaluation of the prevalence of metabolic obesity and normal weight among the Polish population. *Endokrynol Pol.* 2012;63(6):447-55.

14. Bakhtiari A, Hajian-Tilaki K, Ghanbarpour A. Metabolic syndrome and different obesity phenotypes in the elderly women population: Iran's Health System on aging. *Caspian J Intern Med*. 2018;9(3):252-9. <https://doi.org/10.22088/cjim.9.3.252>
15. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobello A, et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA): A critical overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019;2019:3548284. <https://doi.org/10.1155/2019/3548284>
16. Ситникова ЕМ, Шибанова НЮ, Садовская ОА. Анализ результатов биоимпедансного исследования состава тела студентов вузов. *Здоровье семьи - 21 век*. 2014;1:81-90.
17. Башун НЗ, Карбаускиене В, Чекей АВ. Биоимпедансный анализ как метод оценки структурных и функциональных особенностей состава тела человека. *Ceteris Paribus*. 2015;4:7-10.
18. Долгова ЛН, Красивина ИГ, Кондрья МИ, Долгов НВ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и компонентный состав тела работающих мужчин. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(4):26-9.
19. Нагибович ОА, Смирнова ГА, Андриянов АИ, Кравченко ЕВ, Коновалова ИА. Возможности биоимпедансного анализа в диагностике ожирения. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;2:182-6.
20. Гладышева АА, Гладышев АА, Голубева НА, Коновалова ТВ. Детерминированность метаболического возраста человека компонентным составом тела. *Культура физическая и здоровье*. 2019;3:128-32.
21. Мутаева ИШ, Герасимова ИГ, Халиков ГЗ. Биоимпедансный анализ изменения состава тела у людей в возрастном аспекте. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(4):81-8. <https://doi.org/10.14529/hsm210410>
14. Bakhtiari A, Hajian-Tilaki K, Ghanbarpour A. Metabolic syndrome and different obesity phenotypes in the elderly women population: Iran's Health System on aging. *Caspian J Intern Med*. 2018;9(3):252-9. <https://doi.org/10.22088/cjim.9.3.252>
15. Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobello A, et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA): A critical overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019;2019:3548284. <https://doi.org/10.1155/2019/3548284>
16. Sitnikova EM, Shibanova NYu, Sadovskaya OA. Analiz rezul'tatov bioimpedansnogo issledovaniya sostava tela studentov vuzov [Bioimpedance research analysis of the body of university students]. *Zdorov'ye sem'i - 21 vek*. 2014;1:81-90.
17. Bashun NZ, Karbauskienė V, Chekel AV. Bioimpedansnyy analiz kak metod otsenki strukturnykh i funktsional'nykh osobennostey sostava tela cheloveka [Bioimpedance analysis as a method for assessing the structural and functional features of the human body composition]. *Ceteris Paribus*. 2015;4:7-10.
18. Dolgova LN, Krasivina IG, Kondrya MI, Dolgov NV. Faktory riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy i komponentnyy sostav tela rabotayushchikh muzhchin [Cardiovascular disease risk factors and a body composition in working men]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2016;11(4):26-9.
19. Nagibovich OA, Smirnova GA, Andriyanov AI, Kravchenko EV, Kononova IA. Vozmozhnosti bioimpedansnogo analiza v diagnostike ozhireniya [Possibilities of bioimpedance analysis in the diagnosis of obesity]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2018;2:182-6.
20. Gladysheva AA, Gladyshev AA, Golubeva NA, Kononova TB. Determinirovannost' metabolicheskogo vozrasta cheloveka komponentnym sostavom tela [Determination of metabolic age of a human by body composition]. *Kul'tura fizicheskaya i zdorov'e*. 2019;3:128-32.
21. Mutaeva ISh, Gerasimova IG, Khalikov GZ. Bioimpedansnyy analiz izmeneniya sostava tela u lyudey v vozzrastnom aspekte [Bioimpedance analysis of age changes in body composition]. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2021;21(4):81-8. <https://doi.org/10.14529/hsm210410>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гулов Махматшох Курбоналиевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Researcher ID: D-7916-2018
Scopus ID: 6507730145
ORCID ID: 0000-0001-5151-937X
SPIN-код: 5463-6781
Author ID: 305733
E-mail: gulovm@mail.ru

Абдуллозода Саид Муртазо, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры эпидемиологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0003-0058-7633
SPIN-код: 5979-1928
Author ID: 991827
E-mail: saidxoja@gmail.com

Усманова Гульнора Мукумовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0003-4467-5379
SPIN-код: 1543-1694
Author ID: 995812
E-mail: gulnora.usmanova.64@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствуют

AUTHORS' INFORMATION

Gulov Makhmadshokh Kurbonaliyevich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of General Surgery № 1, Avicenna Tajik State Medical University
Researcher ID: D-7916-2018
Scopus ID: 6507730145
ORCID ID: 0000-0001-5151-937X
Author ID: 305733
SPIN: 5463-6781
E-mail: gulovm@mail.ru

Abdullozoda Said Murtazo, Candidate of Medical Sciences, Applicant of the Department of Epidemiology, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-0058-7633
SPIN: 5979-1928
Author ID: 991827
E-mail: saidxoja@gmail.com

Usmanova Gulnora Mukimovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Avicenna Tajik State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-4467-5379
SPIN: 1543-1694
Author ID: 995812
E-mail: gulnora.usmanova.64@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Абдуллозода Саид Муртазо**

кандидат медицинских наук, соискатель кафедры эпидемиологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Сино, 29-31

Тел.: +992 (44) 600-36-59

E-mail: saidxoja@gmail.com

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**Abdullozoda Said Murtazo**

Candidate of Medical Sciences, Applicant of the Department of Epidemiology, Avicenna Tajik State Medical University

734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Sino str., 29-31

Tel.: +992 (44) 6003659

E-mail: saidxoja@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГМК, АСМ

Сбор материала: АСМ, УГМ

Статистическая обработка данных: АСМ, УГМ

Анализ полученных данных: ГМК, АСМ, УГМ

Подготовка текста: АСМ

Редактирование: ГМК, УГМ

Общая ответственность: АСМ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GMK, ASM

Data collection: ASM, UGM

Statistical analysis: ASM, UGM

Analysis and interpretation: GMK, ASM, UGM

Writing the article: ASM

Critical revision of the article: GMK, UGM

Overall responsibility: ASM

Поступила

02.08.23

Принята в печать

23.11.23

Submitted

02.08.23

Accepted

23.11.23

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

CASE REPORT

Стоматология

Dentistry

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-590-595

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ, КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л.Н. СОЛДАТОВА, Е.С. МУЗЫКА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Представлено описание усовершенствованного подхода к позиционированию мини-имплантатов в период ортодонтического лечения пациента с аномалией положения зубов МКБ-10 K07.3. Предложен метод изготовления и применения навигационного хирургического шаблона по результатам визуализации на конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) для точного позиционирования мини-имплантата и дальнейшего осуществления необходимых ортодонтических перемещений в полном объеме. Показано, что при изначальной установке мини-имплантатов в наиболее стабильном положении с учётом визуализации на КЛКТ существенно снижаются риски преждевременной потери стабильности, что, в свою очередь, ведёт к успешному окончанию лечения с применением кортикальной опоры.

Ключевые слова: мини-имплантаты, цифровое планирование, ортодонтия, навигационный хирургический шаблон, междисциплинарное взаимодействие, хирургическая стоматология, клиническое наблюдение.

Для цитирования: Солдатова ЛН, Музыка ЕС. Практическое применение аддитивных технологий при ортодонтическом лечении, клиническое наблюдение. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):590-5. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-590-595>

A PRACTICAL APPLICATION OF ADDITIVE MANUFACTURING TECHNOLOGY IN ORTHODONTIC TREATMENT: CASE PRESENTATION

L.N. SOLDATOVA, E.S. MUZYKA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

A new method for positioning mini-implants in orthodontic patients with tooth position anomalies (ICD-10 K07.3) using a navigation surgical template is proposed. The template is used to position a mini-implant precisely based on the visualization results of cone beam computed tomography (CBCT), which facilitates safe and dynamic orthodontic tooth movements. CBCT visualization during the initial placement of mini-implants in the most stable position has significantly reduced the risks of premature loss of stability. Proper placement, in turn, leads to the successful completion of treatment using cortical bone support.

Keywords: Mini-implants, digital planning, orthodontics, navigational surgical template, interdisciplinary interaction, dental surgery, case presentation.

For citation: Soldatova LN, Muzyka ES. Prakticheskoe primeneniye additivnykh tekhnologiy pri ortodonticheskom lechenii, klinicheskoe nablyudeniye [A practical application of additive manufacturing technology in orthodontic treatment: Case presentation]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):590-5. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-590-595>

ВВЕДЕНИЕ

Применение мини-имплантатов является неотъемлемой частью практики врача стоматолога-ортодонта. Скелетный анкераж позволяет минимизировать зависимость качества лечения от пациента, позволяет контролировать лечение на каждом его этапе и давать более точные прогнозы [1, 2].

Ключом к успешному применению мини-имплантатов в ортодонтической практике является грамотное планирование [3]. Для точной установки мини-имплантата в требуемую позицию должен быть налажен механизм междисциплинарного взаимодействия между стоматологом-хирургом и стоматологом-ортодонтом. В связи с этим, информацию о положении мини-имплантата целесообразно передавать с помощью КЛКТ. При этом врач ортодонт на КЛКТ позиционирует мини-имплантат в ту позицию,

INTRODUCTION

The use of mini-implants is a crucial aspect of orthodontic practice. Skeletal anchorage helps to minimize reliance on the patient's compliance, allowing for greater control of treatment at each stage and more accurate predictions [1, 2].

In this regard, proper planning is crucial for successfully using mini-implants in orthodontic practice [3]. Additionally, to properly place a mini-implant in its desired location, it is essential to establish effective communication and collaboration between the dental surgeon and the orthodontist. For pre-surgical diagnostics and treatment planning of dental implant sites, CBCT is recommended for analyzing the position and angle of the mini-implant. CBCT visualization enables the orthodontist to place the mini-implant optimally for the most effective future

которая является наиболее благоприятной для будущих перемещений [4]. Для точной установки мини-имплантата в заданную позицию необходимо учесть несколько факторов: точку внедрения мини-имплантата, угол в сагиттальной оси и угол в горизонтальной оси. Решением этой задачи является использование навигационного хирургического шаблона [5-7].

В настоящее время в отечественной и зарубежной ортодонтической практике применяются навигационные шаблоны для установки мини-имплантатов с целью фиксации ортодонтических аппаратов для небного расширения. В то же время, нет сведений об использовании навигационных шаблонов, как результата этапа планирования будущих перемещений, при установке мини-имплантата. В зарубежной литературе вопрос безопасного внедрения мини-имплантатов в оптимальные позиции рассматривается на протяжении последних десяти лет. Были предложены проволочные, гнутые направляющие, которые закрепляются с помощью лигатурной проволоки к несъемной дуговой аппаратуре. Направляющая представляет собой несколько колец, расположенных в области предполагаемой установки [8].

После закрепления направляющей проводится внутриротовая прицельная рентгенография, и затем по рентгеновскому снимку определяется место внедрения мини-имплантата. Так же университетом Алеппо был предложен инструмент AUSOM, состоящий из горизонтальной и вертикальной частей, выпускной направляющей и части для удержания пленки. Все эти приспособления предполагают использование внутриротовой прицельной рентгенографии для определения точки внедрения мини-имплантата, что не позволяет дать оценку расположению мини-имплантата в трёхмерном пространстве [9].

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 36 лет с диагнозом «Аномалии положения зубов (МКБ-10 K07.3.)». Она дала своё информированное добровольное согласие на ортодонтическое, хирургическое лечение и на обработку своих персональных данных.

Для устранения аномалии положения зубов требовалась установка мини-имплантатов Bio-ray A-1 PL BSS 2.0×14 мм (Bio-Ray, Biotech Corp., Taipei, Taiwan) в третьем и четвертом сегментах, в области наружной косой линии (рис. 1).

Для установки мини-имплантатов принято решение использовать навигационный хирургический шаблон в качестве ключа междисциплинарного взаимодействия. Для дальнейшей работы было необходимо получить: актуальное рентгенологическое исследование – КЛКТ – и STL файл – результат сканирования полости рта.

По данным КЛКТ врач стоматолог-ортодонт, руководствуясь наличием достаточного количества костной ткани, планом будущих перемещений и окружающими структурами, произвёл позиционирование виртуально смоделированных мини-имплантатов, соответствующих размерам выбранных физических мини-имплантатов на КЛКТ в программе Implastation (ProDigiDent, USA) (рис. 2). В третьем сегменте мини-имплантат расположен в области наружной косой линии, параллельно продольной оси 3.7 зуба, на 1,5 мм вестибулярнее корней 3.7 зуба и на 2 мм коронарное нижнечелюстного канала. В четвертом сегменте, также в области наружной косой линии, параллельно продольной оси 4.7 зуба, на 1,5 мм вестибулярнее дистального корня 4.7 зуба и на 2 мм коронарное нижнечелюстного канала. Данный этап дал возможность максимально точно передать стоматологу-хирургу информацию о требуемом положении мини-имплантата.

tooth movements [4]. Several factors should be considered when placing a mini-implant, including insertion point and implantation angle with vertical and horizontal reference planes. The solution to this problem is using a navigation surgical template [5-7].

In orthodontic practice, navigation templates are currently used for mini-implant-assisted rapid palatal expansion. However, there is a lack of data on navigation templates during the planning stage for future tooth movements while placing a mini-implant. The placement of mini-implants in optimal positions has been extensively researched over the past decade. To address this issue, it has been proposed to use wired bent guides secured to the adjacent brackets using ligature wire or O ring. The guide consists of multiple loops helix located in the area determination [8].

After adjusting the guide, intraoral periapical radiography is performed to locate the mini-implant position. In addition, the Aleppo University Surgical Orthodontic Miniscrew Guide (AUSOM) was developed to determine the ideal mini-implant placement. AUSOM is a new three-dimensional mini-implant guide that consists of four components: a horizontal part, a vertical part, a graduation guide, and a film-holding part. However, all of these devices require intraoral periapical radiography to determine the insertion point of the mini-implant, which does not provide a three-dimensional assessment of the mini-implant's location [9].

Case presentation

A 36-year-old female was diagnosed with anomalies of dental position according to ICD-10 K07.3. She gave her informed consent to undergo orthodontic and surgical treatment and process her data. Mini-implants were planned to be placed, specifically Bio-ray A-1 PL BSS 2.0×14 mm (Bio-Ray, Biotech Corp., Taipei, Taiwan), in the third and fourth molar regions along the external oblique line (Fig. 1).

An interdisciplinary team used a navigational surgical template as a guide to ensure accurate placement of mini-implants. To proceed with planning and treatment, it was essential to carry out CBCT X-ray imaging and scan the oral cavity to obtain an STL (standard tessellation language) file. The scanners' software transforms the scan data into STL files, producing a three-dimensional image of the jaws.

Based on the CBCT data, the orthodontist virtually placed mini-implants using the Implastation software (ProDigiDent, USA) (Fig. 2). This was done by considering the amount of bone available, the plan for future tooth movements, and the condition of surrounding structures. In the third molar region, the virtual

Рис. 1 Исходная клиническая картина
Fig. 1 Preoperative clinical photograph



После получения цифрового оптического оттиска была проведена его коррекция в программе Autodesk Meshmixer v. 3.0 (Autodesk Inc., USA) и создание контрольной модели для проверки посадки навигационного шаблона вне ротовой полости.

В программе Implastation (ProDigiDent, USA) произведено сопоставление DICOM файлов и STL файла. Сопоставление произведено по ориентировочным точкам на сгенерированной поверхности КЛКТ и цифровой 3D модели (рис. 3).

Произведена проверка и корректировка сопоставления на аксиальном, коронарном и сагиттальном срезах. Ориентиром для проверки и коррекции являлись мягкие ткани, так как твёрдые ткани и несъёмные металлические конструкции в ротовой полости создают артефакты (свечение), затрудняющие определение границ сопоставления. На полученной STL поверхности с мини-имплантатами и втулками произведено определение границ навигационного шаблона. Расставлены точки границ, и определён путь введения шаблона. Определена толщина шаблона и зазор между шаблоном и поверхностью оптического оттиска, которая оптимально составила 0,1 мм. В шаблоне созданы окклюзионные отверстия для контроля посадки шаблона. В области боковых поверхностей направляющих также созданы вертикальные отверстия для контроля заглубления мини-имплантата и беспрепятственного выведения шаблона после установки мини-имплантатов. Так как в данном случае установка требовалась с двух сторон, было принято решение объединить две части шаблона для увеличения прочности конструкции (рис. 4).

Далее полученный STL файл навигационного шаблона и STL файл модели были загружены в программу Anycubic Photon Workshop 3D Slicer Software (Anycubic Technology Co., China) 3D принтера, где проведено позиционирование модели и навигационного шаблона на печатной платформе. Операция внедрения мини-имплантатов проведена под местной анестезией. До наступления анестезирующего эффекта проведена припасовка навигационного шаблона (рис. 5). Для внедрения мини-имплантата была использована машинная отвёртка, физиодиспенсер Anthogyr Implanleo LED Implant Motor System (Implanleo® LED; Anthogyr, Sallanches, France) и хирургический понижающий угловой наконечник 20:1. Проведено трансмукозное введение мини-имплантата в костную ткань через направляющие навигаци-

mini-implant was placed along the external oblique line of the mandible, parallel to the longitudinal axis of tooth 3.7, 1.5 mm vestibular to the roots of tooth 3.7, and 2 mm coronal of the mandibular canal. In the fourth molar region, the virtual mini-implant was also placed along the external oblique line of the mandible, parallel to the longitudinal axis of the tooth 4.7, 1.5 mm vestibular to the distal root of the tooth 4.7, and 2 mm coronal to the mandibular canal. This technique makes it possible for the orthodontist to position the mini-implant optimally.

The digital imaging and communications in medicine (DICOM)-STL protocol combines two datasets to create a comprehensive 3D model of a patient's teeth. The process involves using overlapping areas between the DICOM data obtained from a CBCT scan and the STL data. These overlapping areas are known as common points and are used to align the two data sets via the Implastation software (Fig. 3).

Soft tissue reference points were utilized to verify and adjust the alignment on the axial, coronal, and sagittal reference lines. The reference points were used because hard tissues and non-removable metal structures in the oral cavity produce artifacts that appear as areas of hyperintensity, making it challenging to define surface boundaries accurately and efficiently. The navigation template's borders were determined using the STL file representing a 3D surface with mini-implants and guiding sleeves. The position-

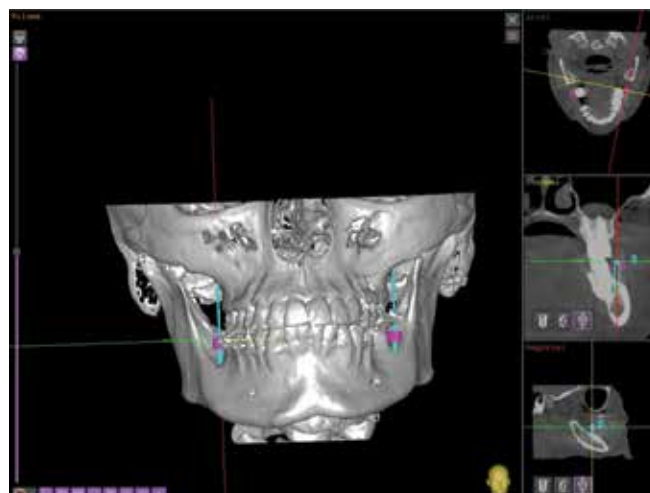


Рис. 2 Позиция мини-имплантатов на КЛКТ
Fig. 2 Preoperative CBCT showing virtual implant placement

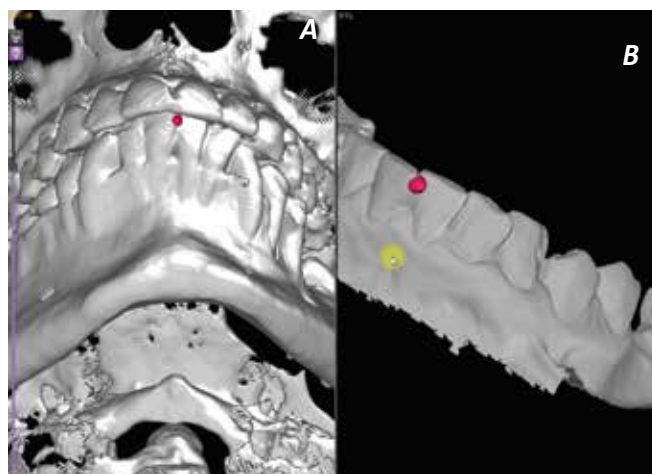
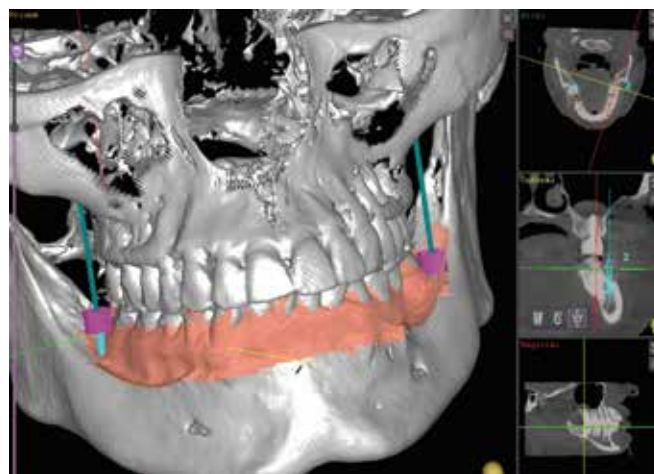


Рис. 3 Сопоставление КЛКТ и 3D модели

Fig. 3 Alignment of a DICOM file obtained from the CBCT scan with an STL file



онного шаблона под визуальным контролем заглабления через созданные в направляющих прорези.

После этого навигационный шаблон выведен из полости рта пациентки, и припасован индивидуальный съёмный аппарат – элайнер, дана нагрузка на мини-имплантаты (рис. 6).

Пациентке даны стандартные рекомендации по уходу за областью мини-имплантатов. Положительным моментом для пациентки явилась уверенность в том, что мини-имплантаты, установленные с использованием навигационного шаблона, занимают наилучшее положение из возможных, а значит исчезает психологический барьер – щадящая индивидуальная гигиена в области установки, связанная со страхом нарушить стабильность мини-имплантатов в процессе активной индивидуальной гигиены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из известных на сегодняшний день методик установки мини-имплантатов с использованием навигационной техники является применение простого трёхмерного стента из нержавеющей стали по методике Felicita AS (2013). Изготовление осуществляется на основе средне-анатомических данных, области внедрения и, в некоторых случаях, данных ортопантограммы. На конце проволоки выполняется U-образный изгиб с расстоянием 2 мм между концами, изгиб расположен под углом в 20° к оставшейся прямой части проволоки, на которой маркируется высота установки мини-имплантата? и выполняется изгиб под прямым углом. В исследовании свободная часть проволоки установлена во вспомогательную молярную трубку. Контроль положения стента осуществляется посредством внутриротовой прицельной рентгенографии [10]. Преимуществом данного метода является простота и скорость изготовления, однако данная методика не является результатом трёхмерного визуального анализа, следовательно полученное положение также является усреднённым, как и при установке мини-имплантата без использования навигационной техники. Использование стента, представленного в данной статье, непосредственно зависит от наличия брекет-системы на момент установки мини-имплантатов, что делает его использование затруднительным при проведении лечения на иной аппаратуре, в отличие от представленного в нашей статье навигационного шаблона, являющегося результатом планирования на основе КЛКТ. Представленный нами способ изготовления навигационного шаблона требует сравнительно больших временных затрат, однако при этом отличается высокой точностью и допускает дистанционное взаимодействие стоматолога-хирурга и стоматолога-ортодонта.



Рис. 4 Смоделированный навигационный шаблон

Fig. 4 Virtual template design according to the planned virtual dental implant placement

ing of the template was determined, along with the thickness of the template and the gap between the template and the printed surface model, which was set optimally at 0.1 mm. Holes through the occlusal surface were added to the template to control the fit. In addition, vertical holes were created on the template guide's side surfaces to control the depth of mini-implant placement and ensure easy removal after placement. Combining both parts of the template was decided to increase its strength, as template positioning was required on both sides (Fig. 4).

The next step involved importing two STL files into Anycubic Photon Workshop 3D Slicer Software (Anycubic Technology Co., China) designed for resin 3D printing, one for the navigation template and another to prepare a 3D model. Once loaded, the 3D model and navigation template were positioned on the printing platform. The mini-implant placement was performed under local anesthesia. Before the anesthetic started to take effect, the intra-oral navigation template fitting was performed (Fig. 5). An electric screwdriver and an Anthogyr Implanteo LED Implant Motor System (Implanteo® LED; Anthogyr, Sallanches, France) and dental 20:1 reduction implant surgical contra-angle handpiece were used to place the mini-implant. The mini-implant was placed into the alveolar bone through the navigation template guides, with visual placement depth control via slots in the guides.

After removing the navigation template, a removable clear aligner was fitted closely over the teeth, and loading of the mini-implants was performed (Fig. 6).

The patient received the usual recommendations for caring for their mini-implant area. A navigation template offers a great advantage to the patient by guaranteeing that the mini-implants are placed in the best possible position. The secure position helps eliminate any psychological barriers that may lead to poor personal hygiene around the implant area. Because patients are not apprehensive about destabilizing the mini-implants during active personal hygiene, allowing for better oral care.



Рис. 5 Внедрение мини-имплантата с использованием навигационного шаблона под визуальным контролем

Fig. 5 Placement of a mini-implant using a navigation template under visual control



Рис. 6 Мини-имплантат с осуществлённой непосредственной нагрузкой

Fig. 6 Mini-implant with direct load

В результате проведённого нами исследования подтверждена возможность изготовления и использования навигационного хирургического шаблона при установке ортодонтических мини-имплантатов. С использованием навигационной техники достигается наибольшая точность установки в соответствии с запланированными на КЛКТ позициями. Это позволяет избежать осложнений, связанных с установкой мини-имплантатов, а также обеспечить наиболее выгодное положение мини-имплантата, что способствует осуществлению плана ортодонтического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование навигационного хирургического шаблона значительно упрощает позиционирование, тем самым способствуя междисциплинарному взаимодействию стоматолога-ортодонта и стоматолога-хирурга. Это позволяет расширить показания к использованию мини-имплантатов в условиях дефицита костной ткани. Важным моментом является простота и высокая скорость изготовления, а так же относительно невысокая стоимость навигационного хирургического шаблона. Уверенность пациента в надёжности проведённой манипуляции значительно возрастает, в результате снижается уровень общей тревожности о том, что гигиенический уход в области мини-имплантата и приём пищи не вызовут нарушения его стабильности. Целесообразно проводить установку мини-имплантатов с использованием навигационного шаблона в условиях дефицита костной ткани, близкого расположения корней зубов и других анатомических структур к месту внедрения мини-имплантата.

DISCUSSION

There are various methods available for placing mini-implants with navigation technology. One of those methods involves using a simple three-dimensional stainless-steel stent introduced by Felicita AS in 2013. The stent is fabricated based on average anatomical data, insertion point, and, in some cases, orthopantomogram data. A U-shaped bend is placed such that the limbs are 2 mm apart. The U bend is angulated such that it is at an angle of 20° to the vertical leg, the vertical height of the stent is marked, and then a 'L' bend is given. The free part of the wire is placed in an auxiliary molar tube during the procedure. The stent position is monitored using intraoral periapical radiography [10]. The advantage of this method is its simplicity and fast fabrication. However, this method does not result from a three-dimensional modeling analysis; therefore, the resulting position may not be precise, similar to the placement of a mini-implant without navigation technology. Additionally, the stent placement presented involves the presence of a bracket system at the time of mini-implant placement, making its use difficult when carrying out treatment using other equipment. Our article proposed a new navigation template based on CBCT planning.

The application of the template allows for the precise positioning of mini-implants, which helps to avoid complications associated with their placement. The fabrication method of this navigation template presented is highly accurate, although it takes some time to manufacture. This method enables remote interaction between a dental surgeon and an orthodontist, making implementing the orthodontic treatment plan easier.

CONCLUSION

Navigational surgical templates facilitate accurate mini-implant placement through effective collaboration between orthodontists and dental surgeons. The navigational surgical templates are affordable, easy to produce, and can be manufactured rapidly. Patients feel more confident about the reliability of the procedure, which reduces anxiety and makes it easier for them to eat and care for the area around the mini-implant without the worry of destabilizing it. A navigational template is recommended when there is a lack of bone tissue or proximity of tooth roots or other anatomical structures to implant placement.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sharma K, Sangwan A. K.s. Micro-implant placement guide. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(Suppl 3):S326-8. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.141983>
2. Ayadi I, Dallel I, Ben Rejeb S, Tobji S, Ben Amor F, Ben Amor A. Ingression orthodontique sur mini-vis d'ancrage [Orthodontic intrusion using mini-screws]. *Orthod Fr.* 2018;89(4):397-410. <https://doi.org/10.1051/orthodfr/2018032>
3. Harikrishnan P. Clinical information in using mini-screws in orthodontics. *Int J Orthod Milwaukee.* 2013;24(1):19-24.
4. Иванов АС, Лесит АИ, Солдатова ЛН. *Основы ортодонтии: учебное пособие.* Санкт-Петербург, РФ: СпецЛит; 2017. 223 с.

REFERENCES

1. Sharma K, Sangwan A. K.s. Micro-implant placement guide. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(Suppl 3):S326-8. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.141983>
2. Ayadi I, Dallel I, Ben Rejeb S, Tobji S, Ben Amor F, Ben Amor A. Ingression orthodontique sur mini-vis d'ancrage [Orthodontic intrusion using mini-screws]. *Orthod Fr.* 2018;89(4):397-410. <https://doi.org/10.1051/orthodfr/2018032>
3. Harikrishnan P. Clinical information in using mini-screws in orthodontics. *Int J Orthod Milwaukee.* 2013;24(1):19-24.
4. Ivanov AS, Lesit AI, Soldatova LN. *Osnovy ortodontii: uchebnoe posobie [Fundamentals of orthodontics: A textbook].* Saint Petersburg, RF: SpetsLit; 2017. 223 p.

5. Проффит УР, Филдз ГУ, Савер ДМ. *Современная ортодонтия. Пер. с англ. 5-е изд.* Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2019. 712 с.
6. Эллуз С, Дарке Ф. *Мини-имплантаты ортодонтия будущего. Пер. с англ.* Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2021. 280 с.
7. Umalkar SS, Jadhav VV, Paul P, Reche A. Modern anchorage systems in orthodontics. *Cureus.* 2022;14(11):e31476. <https://doi.org/10.7759/cureus.31476>
8. Peres FG, Padovan LE, Kluppel LE, Albuquerque GC, Souza PC, Claudino M. Use of miniplates as a method for orthodontic anchorage: A case report. *Dental Press J Orthod.* 2016;21(5):95-102. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.21.5.095-102.oar>
9. Коусли РРД. *Клинический справочник по ортодонтическим мини-имплантатам.* Львов, Украина: ГалДент; 2014. 176 с.
10. Felicita AS. Простой трёхмерный стент для правильной установки мини-имплантата. *Prog Orthod.* 2013;14(1):45. <https://doi.org/10.1186/2196-1042-14-45>
5. Proffit UR, Fildz GU, Saver DM. *Sovremennaya ortodontiya [Contemporary orthodontics]. Per. s angl. 5-e izd.* Moscow, RF: MEDpress-inform; 2019. 712 p.
6. Elluz S, Darke F. *Mini-implantaty ortodontiya budushchego [Mini-implants the orthodontics of the future]. Per. s angl.* Moscow, RF: MEDpress-inform; 2021. 280 p.
7. Umalkar SS, Jadhav VV, Paul P, Reche A. Modern anchorage systems in orthodontics. *Cureus.* 2022;14(11):e31476. <https://doi.org/10.7759/cureus.31476>
8. Peres FG, Padovan LE, Kluppel LE, Albuquerque GC, Souza PC, Claudino M. Use of miniplates as a method for orthodontic anchorage: A case report. *Dental Press J Orthod.* 2016;21(5):95-102. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.21.5.095-102.oar>
9. Cousley RRJ. *Klinicheskiy spravochnik po ortodonticheskim mini-implantatam [The Orthodontic mini-implant handbook].* Lviv, Ukraine: GalDent; 2014. 176 p.
10. Felicita AS. A simple three-dimensional stent for proper placement of mini-implant. *Prog Orthod.* 2013;14(1):45. <https://doi.org/10.1186/2196-1042-14-45>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солдатова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ORCID ID: 0000-0002-4359-2179

SPIN-код: 2164-8583

Author ID: 909333

E-mail: slnzub@gmail.com

Музыка Екатерина Сергеевна, ординатор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ORCID ID: 0009-0003-4483-0540

E-mail: katerina_muzyka@bk.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Музыка Екатерина Сергеевна

ординатор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Тел.: +7 (952) 2732527

E-mail: katerina_muzyka@bk.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: СЛН, МЕС

Сбор материала: СЛН, МЕС

Анализ полученных данных: СЛН, МЕС

Подготовка текста: МЕС

Редактирование: СЛН

Общая ответственность: СЛН

И AUTHORS' INFORMATION

Soldatova Lyudmila Nikolaevna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4359-2179

SPIN: 2164-8583

Author ID: 909333

E-mail: slnzub@gmail.com

Muzyka Ekaterina Sergeevna, Resident of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

ORCID ID: 0009-0003-4483-0540

E-mail: katerina_muzyka@bk.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Muzyka Ekaterina Sergeevna

Resident of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Tolstoy str., 6-8

Tel.: +7 (952) 2732527

E-mail: katerina_muzyka@bk.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SLN, MES

Data collection: SLN, MES

Analysis and interpretation: SLN, MES

Writing the article: MES

Critical revision of the article: SLN

Overall responsibility: SLN

Поступила

05.06.23

Принята в печать

23.11.23

Submitted

05.06.23

Accepted

23.11.23



АНВАРОВА ШАКАРДЖОН САИДАРОМОВНА

доктор медицинских наук, профессор

80 лет со дня рождения

Шакарджон Саидаромовна Анварова родилась 3 октября 1943 года в городе Душанбе в семье служащих. В 1960 году, закончив среднюю школу, она поступила на лечебный факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино, который в 1966 году успешно окончила. После окончания медицинского института полтора года работала врачом в Республиканском эндокринологическом диспансере. С 1967 по 1969 годы при кафедре внутренних болезней № 2 прошла клиническую ординатуру по курсу эндокринологии.

В 1969 году Анварова Ш.С. поступила в аспирантуру по эндокринологии при кафедре внутренних болезней № 2, которую продолжила в Академии медицинских наук СССР. В 1972 году досрочно завершив аспирантуру, приступила к работе, как ассистент кафедры внутренних болезней № 2. В это время она вела научно-исследовательские работы по важным проблемам клинической эндокринологии – сахарному диабету и заболеваниям щитовидной железы в Таджикистане, по результатам которых в 1972 году в Ленинграде ею защищена диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук на тему «Сравнительный лечебный эффект мерказолила и перхлората калия, комбинированного применения препаратов у больных диффузным токсическим зобом».

С 1983 по 2015 г.г. Анварова Ш.С. была заведующей кафедрой эндокринологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а в настоящее время она является профессором этой же кафедры. Опытный учёный, продолжая свои изыскания, в 1993 году, в результате многолетних исследований, Анварова Ш.С. в Российском научном центре эндокринологии РАМН защитила докторскую диссертацию на тему «Распространённость и клинико-биохимическая характеристика сахарного диабета у населения, проживающего в различных климатогеографических регионах Таджикистана». В 1989 году Ш.С. Анваровой присвоено звание доцента, а в 1994 – профессора.

Шакарджон Саидаромовна Анварова является одним из инициаторов создания «Национальной программы по борьбе с эндемическим зобом и сахарным диабетом в Республике Таджикистан». По её инициативе в 1989 году состоялась научно-практическая конференция эндокринологов, в работе которой приняли участие учёные из городов Москвы, Санкт-Петербурга, Харькова, Ташкента, Риги. Ею проведено несколько семинаров по сахарному диабету и эндемическому зобу. Профессор Анварова Ш.С. до 2016 года была внештатным главным эндокринологом при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Перу профессора Ш.С. Анваровой принадлежит более 340 научных трудов, в том числе три монографии, одно учебное пособие, 15 методических пособий и рекомендаций, научных статей и тезисов, а также 12 рационализаторских предложений по важным проблемам клинической эндокринологии. Профессор Ш.С. Анварова внесла весомый вклад в подготовку высококвалифицированных специалистов. Под её руководством защищены 12 кандидатских и одна докторская диссертации. В настоящее время под её руководством ведут научно-исследовательские работы несколько аспирантов и соискателей кафедры эндокринологии.

Заслуги Ш.С. Анваровой отмечены различными наградами. В 1996 году она удостоена звания «Отличник здравоохранения РТ», в 2002 году – звания Заслуженного деятеля науки и техники РТ, а в 2017 году стала лауреатом премии Академии наук РТ имени академика Е.Н. Павловского.

Профессора Анварову Ш.С. знают не только как известного учёного, но и талантливую педагога, высоко эрудированного специалиста, мудрого наставника, она пользуется заслуженным уважением среди преподавателей, сотрудников, врачей и студентов. Шакарджон Саидаромовна Анварова достигла таких успехов, прежде всего, благодаря своему трудолюбию, скромности, дальновидности, доброжелательности, научным исканиям. Коллектив кафедры относится с глубоким уважением к своему опытному, деятельному, мудрому сотруднику. Она является идеалом бескорыстной службы Родине в области подготовки высококвалифицированных специалистов.

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» поздравляют Шакарджон Саидаромовну со славным юбилеем и желают ей здоровья, счастья, благополучия и больших успехов в её научной деятельности и творческого долголетия



РУДЕНОК ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

доктор химических наук, профессор

60 лет со дня рождения

Руденок Василий Васильевич родился 8 ноября 1963 года в г. Минске. По окончании средней школы, в 1980-1981 гг. работал препаратором лаборатории физиологии и экспериментальной патологии ЦНИЛ Минского государственного медицинского института (МГМИ). В 1987 году окончил педиатрический факультет МГМИ.

Свою трудовую деятельность Руденок В.В. продолжил в качестве ассистента кафедры нормальной анатомии МГМИ (1987-1989); одновременно (1988-1989) работал врачом-интерном по специальности «Педиатрия» в 3-й детской клинической больнице г. Минска. В 1989-1992 гг. являлся аспирантом кафедры нормальной анатомии МГМИ. В 1993 г. прошёл курс повышения квалификации по невропатологии детского возраста в Белорусском государственном институте усовершенствования врачей. С 1994 по 2004 годы являлся доцентом кафедры нормальной анатомии МГМИ, а с 2004 года по настоящее время – профессором этой кафедры. Кроме того, в 1998-2004 гг. он был начальником отдела международных связей, а с 2004 года по настоящее время является проректором по международным связям Белорусского государственного медицинского университета.

С первого курса В.В. Руденок активно участвовал в работе студенческих научных кружков при кафедрах органической химии и нормальной анатомии, занимаясь изучением процессов перекисного окисления липидов в головном мозге белых крыс под руководством профессора И.В. Романовского. В аспирантуре исследовал влияние химической десимпатизации гуанетидином беременной самки белой крысы на развитие спинномозговых узлов плодов. По этой научной теме В.В. Руденком под руководством заведующего кафедрой нормальной анатомии, профессора П.И. Лобко в 1992 г. была досрочно защищена кандидатская диссертация.

В дальнейшем научные исследования В.В. Руденка были посвящены изучению экспрессии и биологической роли нейротрансмиттеров в регуляторных системах человека в норме и патологии. С 1996 г. исследования проводились совместно с Институтом анатомии Медицинского университета г. Любека (Германия). В рамках совместной программы были защищены 4 докторские и 6 кандидатских диссертаций, в том числе в 2002 году и докторская диссертация В.В. Руденка «Нейротрансмиттерная пластичность симпатических узлов человека в онтогенезе», выполненная в Институте анатомии Медицинского университета г. Любека (Германия) под руководством директора Института анатомии, профессора Вольфганга Кюнеля.

Профессор Руденок В.В. является автором свыше 200 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, 3 монографий, 15 учебных и учебно-методических пособий, 4 патентов, инструкций по применению и рационализаторских предложений. Он неоднократно выступал с докладами на международных конгрессах и симпозиумах в Беларуси, России, Таджикистане, Казахстане, Китае, Германии, Бельгии, Великобритании, Польше, Японии, а также на конференциях анатомических обществ Беларуси, России, Германии, Великобритании, Ирландии, Нидерландов, Австрии. Научные и педагогические стажировки В.В. Руденка проходили в Университете г. Любека (Германия, 1996), Университете Западного Онтарио (Канада, 1998), Медицинском университете Белостока (Польша, 2004), Университете Техаса (США, 2008).

Василий Васильевич Руденок являлся приглашённым профессором и исследователем в Университете г. Любека (Германия, 1997, 1998, 1999), университетах г. Нагасаки, г. Фукусима, г. Цукубо (Япония, 2005, 2006, 2008, 2018). Он является членом правления Белорусского научного общества морфологов, координационного совета Международной ассоциации морфологов (Российская Федерация), Немецкого анатомического общества, Президиума Международного форума больницы гигиены (Германия), международной научно-образовательной исследовательской сети USERN, редакционной коллегии журналов «Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски», «Медицинский журнал», «Военная медицина», экспертного совета ВАК Республики Беларусь (2003-2009). С 2013 года Руденок В.В. – председатель Совета по защите диссертаций Д 03.18.09 по специальностям 14.03.01 – анатомия человека, 14.03.02 – патологическая анатомия, 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и член Совета по защите диссертаций Д 03.18.03 по специальности 14.01.05 – кардиология при Белорусском государственном медицинском университете.

С 2019 года по настоящее время Василий Васильевич Руденок является одним из активных членов редакционного совета журнала «Вестник Авиценны». Его добросовестный труд по качественному рецензированию научных статей и конструктивные предложения по оптимизации журнала во многом способствовали успешному продвижению нашего издания.

Научная, педагогическая и общественная деятельность профессора Руденка В.В. не остались в стороне от внимания. Он награждён нагрудным знаком Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», нагрудным знаком Министерства образования Республики Беларусь «Отличник образования», Почётными Грамотами Министерства здравоохранения, Министерства образования, Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, Президиума Республиканского комитета Белорусского профессионального союза работников здравоохранения, Белорусского государственного медицинского университета, медалью Макса фон Петтенкофера Международного форума больницы гигиены (Германия). В 2004 году с коллективом авторов ему присуждена Государственная премия Республики Беларусь за работу «Новый метод хирургического лечения инсулинозависимого сахарного диабета путём ксенотрансплантации культуры стволовых клеток в сосудистое русло реципиента (экспериментально-клиническое исследование)».

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» искренне поздравляют профессора Руденка Василия Васильевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, мирного неба, творческого долголетия и счастья в личной жизни



ХОДЖАЕВА НИГИНА МУРОДОВНА

доктор медицинских наук, профессор

60 лет со дня рождения

Ходжаева Нигина Муродовна родилась 18 ноября 1963 года в г. Душанбе. В 1986 году окончила педиатрический факультет ТГМИ им. Абуали ибни Сино. В 1986-1988 гг. Ходжаева Н.М. проходила клиническую ординатуру на кафедре детских инфекционных болезней ТГМИ им. Абуали ибни Сино. В 1988-1989 гг. работала врачом-педиатром городской поликлиники № 9, а в 1989-1993 гг. – детским инфекционистом ГКБ № 2.

С 1993 года Ходжаева Н.М. работает в ТГМУ им. Абуали ибни Сино, сначала ассистентом, затем, с 2004 по 2011 год доцентом и в 2011-2012 гг. профессором кафедры детских инфекционных болезней. В 2001-2005 гг. занимала должность заместителя начальника учебного отдела, а в 2005-2007 гг. – начальника учебного отдела ТГМУ им. Абуали ибни Сино. С 2012 по 2017 год она заведовала кафедрой детских инфекционных болезней, а с 2017 года по настоящее время является профессором этой кафедры. Одновременно в 2016-2019 гг. Ходжаева Н.М. была начальником учебного отдела, в 2019-2022 гг. – деканом медицинского факультета, а с 2022 года по настоящее время является директором Центра последипломного образования ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Кандидатская диссертация на тему «Особенности клиники, течения исходов и терапии рецидивов брюшного тифа у детей» защищена Ходжаевой Н.М. в 2000 году. В 2006 году ей было присвоено звание доцента. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук на тему «Малярия у детей: клиника, иммуно-патогенетические особенности и оптимизация лечения» была защищена в 2009 году, а в 2011 году Ходжаевой Н.М. было присвоено учёное звание профессора.

Профессор Ходжаева Н.М. является автором около 300 научных работ и 45 учебно-методических изданий, в том числе 1 монографии, 1 учебника по детским инфекционным болезням, 2 справочников по детским инфекционным болезням. Под её руководством защищены 3 кандидатские диссертации (2021 и 2023 гг.). Область научных исследований профессора Ходжаевой Н.М. – клиничко-иммунопатогенетические особенности брюшного тифа, вирусного гепатита В, малярии, скарлатины, коклюша, ОРВИ у детей.

В 2012-2017 гг. Ходжаева Н.М. была главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ по детским инфекционным болезням. В 2009-2014 гг. она являлась членом Рабочей группы ТГМУ им. Абуали ибни Сино по реализации Проекта «Реформирование высшего додипломного медицинского образования в ТГМУ им. Абуали ибни Сино», с 2018 года является координатором Проекта «Модернизация высшего медицинского образования на основе Болонского процесса в ТГМУ им. Абуали ибни Сино». Н.М. Ходжаева внесла весомый вклад в реформу медицинского образования на медицинском факультете и его адаптацию к европейским и мировым стандартам медицинского образования, разработку новых образовательных программ по специальности «Лечебное дело», а также программ по другим специальностям, внедрению современных образовательных технологий в учебных процесс. Она является членом рабочих групп Министерства образования и науки РТ и Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ.

Ходжаева Н.М. награждена знаком «Отличник образования Республики Таджикистан» (2006), «Отличник здравоохранения Республики Таджикистан» (2018), медалью Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ, посвящённой 1025-летию Абуали ибни Сино (2006), Почётной грамотой Министерства образования и науки Республики Таджикистан, Почётными грамотами ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а также Почётной грамотой «За заслуги в осуществлении созидательной политики Народно-демократической партии Таджикистана» за весомый вклад в повышение авторитета и роли партии в обществе, активное участие в пропаганде идей патриотизма, национального самосознания и выполнение важнейших программных целей партии. В 2021 году Ходжаева Н.М. была удостоена правительственной медали «Хизмати Шоиста».

Руководство Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, редколлегия журнала «Вестник Авиценны» сердечно поздравляют Нигину Муродовну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, дальнейших успехов в её благородном труде, благополучия и семейного счастья



ГРАЧЁВА ГАЛИНА ВАСИЛЬЕВНА

*6 ноября 2023 года не стало доктора медицинских наук, профессора
Грачёвой Галины Васильевны*

6 ноября 2023 года после продолжительной болезни ушла из жизни Галина Васильевна Грачёва – доктор медицинских наук, профессор, отдавшая 20 лет профессионального служения Таджикскому государственному медицинскому институту им. Абуали ибни Сино.

Грачёва Галина Васильевна родилась 3 апреля 1934 г. в г. Куйбышеве (ныне Самара). После окончания с золотой медалью средней школы училась в Куйбышевском медицинском институте, который с отличием закончила в 1957 г.

Профессиональная деятельность Галины Васильевны Грачёвой началась с работы терапевтом в стационаре больницы № 17 г. Куйбышева, продолжавшейся в течение 7 лет. С 1964 г. по 1967 г. она обучалась в аспирантуре на кафедре пропедевтики внутренних болезней Куйбышевского медицинского института, на которой в последующем работала ассистентом, а затем и доцентом. В 1967 г. Грачёва Г.В. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Биохимическая диагностика различных форм коронарной недостаточности». В 1976 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Диагностические аспекты сывороточных энзимологических исследований в кардиологии».

В 1977 г. Галина Васильевна была приглашена на работу в Таджикский государственный медицинский институт им. Абуали ибни Сино. С 1977 г. по 1996 г. она заведовала кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета. С 1980 г. по 1996 г. была проректором по учебно-воспитательной работе. Это был трудный для республики период – в 1991 г. произошёл распад СССР, а в бывших советских республиках вспыхнули гражданские войны. Галина Васильевна с восхищением вспоминала бессменного ректора медицинского института, члена-корреспондента АМН СССР, профессора Юсуфа Баширхановича Исхаки, проректора по научной работе, члена-корреспондента АМН СССР, профессора Минхожа Гулямовича Гулямова, вместе с которыми работала в то сложное время.

В 1996 г. Галина Васильевна Грачёва переехала в г. Ульяновск, где работала в Институте медицины и экологии Ульяновского государственного университета в должности профессора кафедры госпитальной терапии.

Научные интересы профессора Грачёвой Г.В. касались таких разделов терапии, как кардиология и ревматология. Она была автором более 150 печатных научных работ. Под её научным руководством были защищены одна докторская и три кандидатские диссертации. Интересы Галины Васильевны не ограничивались только профессией; она была человеком с широким кругозором, прекрасным чувством юмора, чутким отношением к окружающим её людям.

Память о Галине Васильевне Грачёвой навсегда останется в сердцах её близких, друзей и коллег.

Редколлегия журнала «Вестник Авиценны»

Уважаемые читатели нашего журнала!

Завершён выпуск очередного 25 тома журнала «Вестник Авиценны», и нам хотелось бы подвести итоги уходящего 2023 года и наметить перспективы на ближайшее будущее. Можно с уверенностью сказать, что 2023 год для журнала «Вестник Авиценны» был знаменательным, подтверждением чему будут нижеперечисленные в хронологическом порядке события.

Согласно письму Президиума ВАК РФ № 4/3-разн от 10 февраля 2023 года всем журналам, входящим в Перечень ВАК РФ было рекомендовано в кратчайший срок зарегистрироваться на портале РИЭПП (Российский НИИ экономики, политики и права в научно-технической сфере). Это было предпринято с целью оптимизации и упрощения работы по мониторингу журналов из Перечня ВАК, а также проведения их перспективного ранжирования/рейтингования. Все необходимые данные о «Вестнике Авиценны» были отправлены на верификацию 22 февраля, включая загрузку метаданных 52 статей за 2022 год. 28 марта 2023 года пришло извещение об успешной верификации нашего журнала на портале РИЭПП.

15 февраля 2023 года ВАК РФ одобрил наше ходатайство о приёме статей ещё по 7 научным специальностям: 3.1.1. Рентгеноваскулярная хирургия; 3.1.5. Офтальмология; 3.1.8. Травматология и ортопедия; 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия; 3.1.18. Внутренние болезни; 3.1.23. Дерматовенерология и 3.1.27. Ревматология.

Одной из до конца не решённых проблем журнала до недавнего времени оставалась своевременная загрузка метаданных всех статей в базу Crossref. Это было обусловлено отсутствием постоянного работника, способного выполнить данную задачу. Указанный вопрос был снят с повестки дня в марте этого года, когда метаданные всех статей, начиная с 2017 года, были успешно загружены в указанную базу данных. Процесс загрузки своевременно был продолжен и в текущем году.

В конце мая этого года нами была подана заявка о включении «Вестника Авиценны» в DOAJ (Directory of Open Access Journals), где приветствуются журналы, размещающие свои статьи в открытом доступе. 7 июня нам сообщили о положительном решении в отношении членства «Вестника Авиценны» в DOAJ.

В 2023 году наше издание также было признано и 2 другими международными ресурсами – DORA (The Declaration on Research Assessment, 27 апреля) и I4OC (Initiative for Open Citations, 20 мая). Кроме того, 25 апреля «Вестник Авиценны» в дополнение к имевшемуся ISSN печатной версии (2074-0581) получил и электронный ISSN (2959-6327).

С мая этого года налажено тесное сотрудничество с Национальной библиотекой Таджикистана, являющейся головным учреждением страны, куда был предоставлен весь доступный архив «Вестника Авиценны».

30 июня 2023 года, после 2-летнего испытательного срока и 3-летней усиленной подготовительной работы мы вновь подали заявку о включении нашего журнала в Scopus. Отрадно отметить, что долгая, кропотливая и добросовестная работа всей команды нашего журнала по оптимизации редакторского процесса, качества публикуемых статей, рецензирования, администрирования сайта не прошли даром: с 25 июля «Вестник Авиценны» начал индексироваться в Scopus. Важно отметить, что наш журнал вошёл в Scopus первым из всех медицинских журналов Центральной Азии!

Стремление повысить узнаваемость «Вестника Авиценны» среди мирового научного сообщества, расширить географию как читательской, так и авторской аудиторий побудило нас подать заявки о включении в следующие международные информационно-аналитические базы – Web of Science (заявка подана 12 июля, процесс рассмотрения продолжается), ResearchGate (журнал включён 18 сентября), EMBASE (заявка подана 16 декабря, процесс рассмотрения продолжается). Кроме того, в июле были созданы странички журнала в Twitter и Facebook.

15 августа был проведён международный вебинар «Advanced Science Writing and Editing» с участием 3 известных экспертов: Мохаммада Аболлахи (Иран), Фарроха Хабибзаде (Иран) и Армена Гаспаряна (Великобритания). На вебинаре участвовали представители

Honorable readers of our journal!

Publishing the 25th volume of "Avicenna Bulletin", and we would like to summarize the results of the outgoing year 2023 and outline prospects for the near future. While 2023 has been a significant year for the "Avicenna Bulletin", our team takes a look back at its most important developments as listed below in chronological order.

According to the letter of the Presidium of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Russian Federation No. 4/3-razn dated February 10, 2023, all journals included in the List of the HAC of the Russian Federation were recommended to register on the RIEPP portal (Russian Research Institute of Economics, Politics and Law in the Scientific and Technical Field) at their earliest convenience. This was undertaken with the aim of optimizing and simplifying the process of monitoring journals of the HAC List, as well as determine their prospective ranking/rating. All necessary data about the "Avicenna Bulletin" was sent for verification on February 22, including the download of metadata on 52 papers for 2022. On March 28, 2023, a notification was received about the successful verification of our journal on the RIEPP portal. On February 15, 2023, the HAC of the Russian Federation approved our application to accept articles in additional seven scientific specialties: Endovascular Surgery, Ophthalmology, Traumatology and Orthopedics, Cardiovascular Surgery, Internal Medicine, Dermatovenereology and Rheumatology.

Until recently, one of the journal's unresolved problems was the timely uploading of metadata on all papers into the Crossref database. This was due to the lack of a permanent officer for this task. In March 2023 the problem was solved, and the metadata on all articles starting from 2017 were successfully uploaded to the said database and while metadata on the subsequent paper continued to be uploaded as scheduled.

In May of this year, we submitted an application for inclusion of "Avicenna Bulletin" in the Directory of Open Access Journals (DOAJ), which encourages posting of the open access papers. On June 7, we were informed of a positive decision regarding inclusion of "Avicenna Bulletin" in DOAJ.

In 2023, our edition was recognized by the other two international resources – DORA (The Declaration on Research Assessment, April 27, 2023) and I4OC (Initiative for Open Citations, May 20, 2023). Moreover, on April 25, "Avicenna Bulletin", in addition to the existing ISSN of the printed version (2074-0581), received an electronic ISSN (2959-6327).

Since May of this year, close cooperation has been established with the National Library of Tajikistan, which is the head institution of the country, where the entire accessible archive of the "Avicenna Bulletin" is presented.

On June 30, 2023, after a 2-year trial period and three years of intensive preparatory work, we resubmitted an application for inclusion in Scopus database. It gives us pleasure to state that the continuous painstaking and conscientious work of the entire team of our journal to optimize the editorial process, the quality of published articles, peer review, and site administration was a success. On July 25, 2023 "Avicenna Bulletin" was indexed in Scopus. It is important to emphasize that our journal was the first to be included in among all medical journals in Central Asia!

Striving to increase the recognition of "Avicenna Bulletin" by the world scientific community, to expand the geography of both readership and author audiences we submitted applications for inclusion in the Web of Science (application submitted on July 12, the review process is ongoing), and ResearchGate (where the journal was included on September 18), EMBASE (application submitted on December 16, review process ongoing). In addition, the journal's Twitter and Facebook pages were created in July 2023.

On August 15, an international webinar "Advanced Science Writing and Editing" was held with the participation of three recognized experts: Mohammad Abollahi (Iran), Farrokh Habibzadeh (Iran) and Armen Gasparyan (UK). The webinar was attended by lecturers, MSc and PhD students and candidates of Avicenna Tajik State Medical University.

профессорско-преподавательского состава, аспиранты, докторанты и соискатели Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. Обсуждался широкий круг вопросов, посвящённых редакционно-издательской деятельности, публикационной этике, биомедицинской статистике, плагиату и др.

В 2023 году, как в прочем, и в предыдущие годы, журнал продолжил сотрудничество с информационно-аналитической системой РИНЦ и своевременно размещал через систему загрузки выпуски журнала в режиме открытого доступа. Анализ публикационной активности нашего издания продемонстрировал хоть и не резкий, но уверенный рост его импакт-фактора. Так, если по итогам 2021 года пятилетний импакт-фактор журнала составлял 0,431, то по статистике 2022 года этот показатель вырос до 0,444. Двухлетний же импакт-фактор за указанный период уменьшился с 0,569 до 0,518. Среди 108 научных журналов Республики Таджикистан, индексируемых в РИНЦ по всем отраслям науки, «Вестник Авиценны» в течение года прочно занимает первую строчку по рейтингу Science Index и стоит на третьей позиции – по числу цитирований.

Как и в предыдущие годы, в 2023 году большое внимание мы уделяли состоянию официального сайта журнала. Серьёзных сбоев в работе сайта в этом году не отмечено. Ежедневно продолжалась работа по обновлению информации о движении статей, изменениях состава редакции и новостях, размещению очередных выпусков журнала в открытом доступе и т.д. Были дополнены старые и введены новые разделы на главной страничке сайта, такие как «Политика открытого доступа», «Копирайт и лицензирование», «Заемствования и плагиат», «Плата за публикацию», «Архивация», «Репозиторий», «Индексация», «Жалобы и апелляции», «Исправление ошибок», «Периодичность», «Рекламная политика». Мониторинг посещаемости нашего сайта осуществляется инструментом «Flag Counter», установленном на главной страничке с июня 2022 года. Так, на сегодняшний день наш сайт посетили читатели из 134 стран мира, а в десятку лидеров по количеству просмотров нашего сайта входят такие страны, как Сингапур, Россия, Таджикистан, США, Узбекистан, Казахстан, Кыргызстан, Украина, Беларусь и Китай. Общее количество просмотров сайта с момента функционирования «Flag Counter», т.е. за полтора года, составило более 128 тысяч раз.

За 2023 год в редакцию поступила на рассмотрение 151 статья. Из них в 25 томе опубликовано 48 работ, в том числе 21 оригинальная статья, 14 обзоров литературы, 6 работ в рубрике «В помощь практикующему врачу» и 7 статей, посвящённых описанию клинических случаев. Из указанных работ в 22 статьях авторами являются таджикские учёные; география остальных работ представлена следующим образом: Израиль (1), Российская Федерация (22), Туркменистан (1) и Узбекистан (2). Количество статей в выпусках журнала варьировало в пределах 11-13. Из работ, опубликованных в 25 томе журнала, однократный возврат на техническую доработку был осуществлён 30 раз; двукратный – 9 раз; трёхкратно и более рукописи возвращались на доработку авторам в 9 случаях.

Редакция отклонила 81 (53,6%) работу по различным причинам: неприемлемо низкая уникальность текста по результатам проверки программой «Антиплагиат» (41); низкая балльная оценка по итогам рецензирования (7); факт выявления повторности публикации (5); не исправление замечаний рецензентов (8); не исправление замечаний редакции (15); отказ по причине несоответствия профилю и требованиям журнала (5). 7 статей были отозваны самими авторами по различным причинам, по-видимому, связанным с трудностями соблюдения «Требований...» журнала или невозможностью исправить замечания рецензентов.

На сегодняшний день членами редколлегии и редсовета журнала являются авторитетные учёные из Азербайджана, Армении, Беларуси, Великобритании, Германии, Израиля, Ирана, Италии, Казахстана, Латвии, Малайзии, России, США, Таджикистана, Узбекистана, Украины, Франции и Швейцарии. Хочется выразить благодарность членам редакционной коллегии и редакционного совета за их активную помощь в процессе рецензирования рукописей и предложения по оптимизации издательского процесса.

Редакция журнала «Вестник Авиценны» искренне поздравляет всех своих читателей с наступающим 2024 годом и желает всем коллегам крепкого здоровья и мирного неба!

A wide range of issues related to editorial and publishing activities, publication ethics, biomedical statistics, plagiarism, etc. were discussed at the webinar.

In 2023, as in previous years, the journal continued to cooperate with the RSCI informational and analytical system and timely posted downloads journal issues for open access. An analysis of the publication activity of our edition demonstrated a significant increase of its impact factor. While at the end of 2021 the five-year impact factor of the journal was 0.431, according to statistics for 2022 it increased to 0.444. The two-year impact factor over the specified period decreased from 0.569 to 0.518. Among 108 scientific journals of the Republic of Tajikistan, indexed in the RSCI in different scientific areas, "Avicenna Bulletin" has the highest Science Index rating in 2023 and ranks third in the citations number.

As in previous years, in 2023 we paid special attention to the journal's official website. There were no serious disruptions to the site this year. Information on the movement of articles, changes in editorial staff and news, open access papers, etc was updated daily. The new sections, such as "Open Access Policy", "Copyright and Licensing", "Plagiarism", "Publication Fees", "Archive", "Repository", "Indexation", "Complaints and appeals", "Error correction", "Periodicity", "Advertisement policy" were added to the previous ones and introduced on the main page of the site.

Monitoring of our website's traffic is carried out by the "Flag Counter" tool, installed on the main page since June 2022. By today our website has been visited by readers from 134 countries, and the top ten in the list are Singapore, Russia, Tajikistan, the USA, Uzbekistan, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Ukraine, Belarus and China. The total number of the website views since the "Flag Counter" was installed, i.e. over a year and a half, is more than 128 thousand times.

In 2023, 151 papers were submitted for publication; 48 of them were published in Volume 25, including 21 original articles, 14 literature reviews, 6 papers under the heading "For the medical practitioner" and 7 clinical case reports. Of these papers, 22 were authored by Tajik scientists; the remaining manuscripts were submitted from Israel (1), Russian Federation (22), Turkmenistan (1) and Uzbekistan (2). The number of published articles was 11-13 per issue. The papers published in volume 25 of the journal were revised once (30 manuscripts), twice (9 papers), or 3 and more times (9 articles).

The editors rejected 81 (53.6%) papers for various reasons: unacceptably low uniqueness of the text according to the results of checking with the Anti-Plagiarism software (41); low review score (7); duplicate publication (5); failure to make amendments in the manuscript based on the reviewers' (8); and editorial (15) comments; non-compliance with the profile and requirements of the journal (5). Seven papers were withdrawn by the authors for various reasons, apparently related to difficulties in complying with the "Requirements..." of the journal or an inability to make corrections as recommended by the reviewers.

Today, the editorial board and the editorial council include the reputable researchers from Armenia, Azerbaijan, Belarus, Germany, Great Britain, France, Iran, Israel, Italy, Kazakhstan, Latvia, Malaysia, Russia, Switzerland, Tajikistan, Ukraine, USA, and Uzbekistan. We would like to express my gratitude to the members of the editorial board and editorial council for their active involvement in reviewing manuscripts and help in optimizing the approach to publishing research findings.

The editors of the "Avicenna Bulletin" sincerely congratulate all its readers on the upcoming 2024 and wish all colleagues good health and peaceful sky!

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абдуллаева РА	№ 2, 248-259	Каримов СС	№ 1, 22-35
Абдуллозода СМ	№ 3, 356-369; № 4, 571-589	Киёмиддинзода М	№ 3, 380-389
Абдухамедов НА ДС	№ 1, 22-35	Князева ЕС	№ 1, 36-46
Абрамов ИВ	№ 3, 390-399	Коваленко ТВ	№ 3, 325-333
Аганиязов АД	№ 3, 424-430	Коимдодова БК	№ 3, 380-389
Алексеев ИМ	№ 1, 94-107	Копытин ИА	№ 3, 390-399
Али-Заде СГ	№ 4, 488-498	Коробова ВН	№ 1, 71-83
Альмухаметов АА	№ 1, 10-21	Кривоколыско СГ	№ 4, 499-508
Амонов ШШ	№ 2, 271-277	Курбангалиева АР	№ 3, 414-423
Аннаниязова СА	№ 3, 424-430	Курбанов СХ	№ 4, 488-498
Аракельян РС	№ 3, 414-423	Курбанова ГХ	№ 2, 235-247
Асилова НГ	№ 2, 170-181	Кушнирова ВС	№ 4, 509-519
Баратов АК	№ 1, 59-70	Лазаренко ВА	№ 4, 478-487
Бердиев РН	№ 1, 140-149	Ларионова МА	№ 3, 325-333
Бибики ЕЮ	№ 4, 499-508	Липатов ВА	№ 4, 478-487
Бибики ИВ	№ 4, 499-508	Лозовская ЕА	№ 4, 520-526
Бобокалонов ДТ	№ 1, 84-93	Лукьянчиков ВА	№ 1, 140-149
Боборовская ЕА	№ 4, 478-487	Маликов МХ	№ 2, 182-191; № 2, 260-270
Бобынцев ИИ	№ 1, 71-83	Марченко АП	№ 4, 562-570
Борисов ВВ	№ 2, 228-234	Марченко РА	№ 4, 562-570
Ботов АВ	№ 2, 278-287	Маслянинова АЕ	№ 3, 414-423
Быков ЮВ	№ 3, 370-379	Махмадқулова НА	№ 2, 260-270
Валдошова СШ	№ 3, 314-324	Милёхина ИЕ	№ 2, 278-287
Викторов ВВ	№ 1, 129-139	Музаффаров ШС	№ 2, 192-200
Виноградова ИВ	№ 1, 10-21	Музыка ЕС	№ 4, 590-595
Ворвуйль АО	№ 1, 71-83	Муллахметова ЛМ	№ 3, 325-333
Воронцова ОИ	№ 4, 553-561	Муравьёва АА	№ 3, 370-379
Гаибиов АД	№ 1, 47-58; № 1, 108-119	Муратов ОВ	№ 3, 400-413
Гаипджанов ПП	№ 3, 424-430	Мусоев СШ	№ 2, 271-277
Ганиева МТ	№ 2, 170-181	Наимов АМ	№ 3, 334-345
Гафурова РР	№ 1, 129-139	Насырджонова ХР	№ 2, 182-191
Гоибова ЗВ	№ 1, 108-119	Неъматзода О	№ 1, 47-58; № 1, 108-119; № 4, 488-498
Горбунова ОП	№ 2, 228-234	Никифоров СБ	№ 4, 520-526
Гулов МК	№ 4, 571-589	Новосёлова НЕ	№ 1, 10-21
Давлатов АА	№ 2, 260-270	Олими МО	№ 2, 271-277
Даньшина СД	№ 2, 228-234	Олимов МА	№ 1, 84-93
Джононов ДД	№ 2, 260-270	Панков АА	№ 4, 499-508
Доджоева МФ	№ 2, 248-259; № 4, 527-540	Парпиев ФМ	№ 3, 334-345
Доценко ВВ	№ 4, 499-508	Петров ИВ	№ 1, 10-21
Дремина НН	№ 4, 520-526	Петрова ФС	№ 1, 10-21
Емельянов СА	№ 4, 562-570	Пиров УМ	№ 2, 215-227
Журавлёв ГЮ	№ 3, 390-399	Пягай ГБ	№ 4, 541-552
Зарипов НА	№ 2, 170-181	Пягай ОГ	№ 4, 541-552
Зиновьев ЕВ	№ 1, 36-46	Радченко ТС	№ 3, 414-423
Зуев АА	№ 1, 94-107	Раззоков АА	№ 2, 215-227; № 3, 334-345
Иванов ВВ	№ 3, 390-399	Рахимов НО	№ 1, 140-149
Иванов ИС	№ 4, 478-487	Рахмонов ХД	№ 1, 140-149; № 2, 215-227
Иванова ОД	№ 4, 562-570	Руденко ПГ	№ 2, 278-287
Игнатова СА	№ 4, 562-570	Рузиев ММ	№ 1, 22-35
Исмоилов КИ	№ 2, 192-200	Сабурова АМ	№ 2, 182-191; № 2, 192-200
Ишан-Ходжаева ФР	№ 3, 380-389	Сайбурхонов ДС	№ 1, 22-35
Кадыров БА	№ 3, 424-430	Сайдалиева ДА	№ 2, 248-259; № 4, 527-540
Кадырова ДА	№ 1, 22-35	Салимова ЗД	№ 4, 527-540
Калмыков ЕЛ	№ 1, 47-58	Самочерных КА	№ 4, 509-519
Камилова МЯ	№ 3, 380-389	Сафаров БИ	№ 4, 509-519
Капитонова МЮ	№ 4, 553-561	Сеитмухамедов МД	№ 3, 424-430
Карим-Заде ГД	№ 1, 120-128; № 2, 182-191; № 2, 260-270	Сехвейл СМ	№ 3, 431-440

Скляр СС	№ 4, 509-519	Чигогидзе НА	№ 1, 59-70
Солдатова ЛН	№ 4, 590-595	Шарофова МУ	№ 1, 84-93
Солиев ОФ	№ 1, 47-58	Шихназарова БА	№ 3, 424-430
Сочаев ОА	№ 2, 201-214	Шнякин ПГ	№ 2, 278-287
Султанов ДД	№ 1, 47-58; № 1, 59-70	Шоев СН	№ 1, 140-149
Султанов МШ	№ 2, 201-214	Шоев ФС	№ 1, 108-119
Султанов ЭД	№ 1, 59-70	Шұрыгина ИА	№ 4, 520-526
Сухопарова ЕП	№ 1, 36-46	Эхсонов АС	№ 4, 488-498
Сыдилов АА	№ 4, 541-552	Юнусов ХА	№ 4, 488-498
Тимошин АВ	№ 2, 228-234	Юсупов ША	№ 3, 346-355
Тошпулотов ХА	№ 4, 488-498	Ямщиков ОН	№ 4, 562-570
Трашков АП	№ 4, 509-519	Ahmad A	№ 4, 466-477
Удочкина ЛА	№ 4, 553-561	Avitan T	№ 3, 441-447
Усманова ГМ	№ 3, 356-369; № 4, 571-589	Brohi IB	№ 4, 466-477
Файзилов ЗШ	№ 2, 271-277	Buhman E	№ 3, 441-447
Файзова МН	№ 2, 278-287	Gozal Y	№ 3, 441-447
Файзуллина РМ	№ 1, 129-139	Grisaru-Granovsky S	№ 3, 441-447
Филимонов ВБ	№ 3, 390-399	Gupalo S	№ 4, 466-477
Фомин ВС	№ 3, 390-399	Ioslovich A	№ 3, 441-447
Фролов КА	№ 4, 499-508	Kapitonova M	№ 4, 466-477
Хайдаров ММ	№ 2, 260-270	Kholod I	№ 3, 441-447
Хакимова ЛР	№ 3, 346-355	Nir A	№ 3, 441-447
Хлебников ЮВ	№ 4, 553-561	Petrenyuk VS	№ 4, 466-477
Ходжаева ФМ	№ 1, 84-93	Smirnov AV	№ 4, 466-477
Холбеков АД	№ 1, 84-93	Tager S	№ 3, 441-447
Хрусталёва ИЭ	№ 1, 36-46	Tvito A	№ 3, 441-447

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Настоящие «Правила...» составлены на основе «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (www.ICMJE.org)

These Guidelines are based on the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals as defined by the International Committee of Medical Journal Editors (www.ICMJE.org)

ПОДГОТОВКА РУКОПИСИ

1. Рукопись статьи должна быть представлена на русском или английском языках и набрана в текстовом редакторе MS Word шрифтом Times New Roman, размер 14, интервал 2,0. Размеры полей: сверху – 2,0 см; снизу – 2,0 см; слева – 3,0 см; справа – 2 см. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.
2. Объём полноразмерной оригинальной статьи должен составлять 15-20 страниц; обзорной статьи – не более 30 страниц; статьи, посвящённой описанию клинических наблюдений, не более 8 страниц; обзора материалов конференций – не более 10 страниц.
3. Рукопись статьи должна состоять из следующих элементов: титульного листа; аннотации (резюме); инициалов и фамилии автора (авторов); названия; введения (актуальности); цели исследования; основной части; выводов (заключения) и списка литературы. Основная часть оригинальной статьи должна содержать разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение».
4. На титульной странице даётся следующая информация: полное название статьи; инициалы и фамилии авторов; официальное название и местонахождение (город, страна) учреждения (учреждений), в которых выполнялась работа; для колонтитула – сокращённый вариант названия статьи (не более 50 знаков, включая пробелы и знаки препинания); ключевые слова (не более 6), сведения об авторах. Здесь же необходимо предоставить информацию об источниках спонсорской поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных средств; засвидетельствовать об отсутствии конфликта интересов; указать количество страниц, таблиц и рисунков, а также – адрес для корреспонденции ([пример оформления титульной страницы см. на сайте журнала](#)).
5. Название статьи должно быть лаконичным, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова следует подбирать соответственно списку Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятому в Index Medicus.
6. В сведениях об авторах указываются фамилии, имена, отчества авторов, учёные степени и звания, должности, место работы (название учреждения и его структурного подразделения), а также следующие идентификаторы: Researcher ID (WoS), Scopus ID, ORCID ID (обязательно!), SPIN-код (РИНЦ), Author ID (РИНЦ). В адресе для корреспонденции следует указать почтовый индекс и адрес, место работы, контакт-

MANUSCRIPT PREPARATION

1. The manuscript of the article must be submitted in Russian or English and typed in MS Word text editor, Times New Roman font, font size 14, double-spaced. Field sizes: the top – 2.0 cm; bottom – 2.0 cm; left – 3.0 cm; right – 2 cm. All pages, including the title page, should be numbered consecutively.
2. Original full-length articles should generally be at most 15-20 pages; review articles – no more than 30 pages; case reports, no more than 8 pages; conference proceedings – no more than 10 pages.
3. Manuscripts should be arranged in the following order: title page, abstract (summary), family name(s) and initials of each author, title, introduction (relevance); the purpose of the study; body text; conclusion (conclusions), and a list of references. The body text of an original full-length article should include the highlighted sections: "Methods", "Results", and "Discussion".
4. The title page should indicate the following: the full title of an article; family name(s) and initials of author(s); the official name and location (city, country) of an institution (s) in which the work was conducted; for the footer – a shortened version of the title of an article (no more than 50 characters, including spaces and punctuation); keywords (no more than 6); author information; information about the source of support in the form of grants, equipment, drugs; declaration of absence of conflicts of interest; information on the number of pages, figures, and tables; provision of address for correspondence ([an example for a title page requirements, see on the website of the journal](#)).
5. The title of an article should be concise, informative, and accurately define the content of the article. Keywords should be selected according to the list of Medical Subject Heading adopted by Index Medicus.
6. Information about authors should indicate the given name(s), family name(s) of the author(s), scientific degrees and titles, positions, and the provision of authors' affiliation name, department, as well as the following author identifiers: WOS Researcher ID, Scopus ID, ORCID ID (mandatory). The address for correspondence should indicate the postal code and address, place of work, contact phone numbers, and

ные телефоны и электронный адрес того автора, с кем будет осуществляться редакционная переписка. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьёй.

7. В аннотации (резюме) оригинальной научной статьи обязательно следует выделить разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение». Аннотация предоставляется на русском и английском языках (250-300 слов) и должна быть пригодной для опубликования отдельно от статьи. Аннотации кратких сообщений, обзоров, случаев из практики не структурируются, объём их должен составлять не менее 150 слов. Аннотации, ключевые слова, информация об авторах и библиографические списки отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.
 8. Во «Введении» даётся краткий обзор литературы по рассматриваемой проблеме, акцентируется внимание на спорных и нерешённых вопросах, формулируется и обосновывается цель работы. Ссылки необходимо давать на публикации последних 10 лет, а использованные в статье литературные источники должны быть свидетельством знания автора (авторов) стратегии всеобъемлющего поиска научных источников через глобальные библиографические базы, онлайн платформы и цифровые библиотеки.
 9. В разделе «Материал и методы» необходимо дать подробную информацию касательно выбранных объектов и методов исследования, а также охарактеризовать использованное оборудование. В тех клинических исследованиях, где лечебно-диагностические методы не соответствуют стандартным процедурам, авторам следует предоставить информацию о том, что комитет по этике учреждения, где выполнена работа, одобряет и гарантирует соответствие последних Хельсинкской декларации 1975 г. В статьях запрещено размещать конфиденциальную информацию, которая может идентифицировать личность пациента (упоминание его фамилии, номера истории болезни и т.д.). На предоставляемых к статье рентгеновских снимках, ангиограммах и прочих носителях информации фамилия пациента должна быть затуманена; фотографии также не должны позволять установить его личность. Авторы обязаны поставить в известность пациента о возможной публикации данных, освещающих особенности его/её заболевания и применённых лечебно-диагностических методов, а также гарантировать конфиденциальность при размещении указанных данных в печатных и электронных изданиях. В случаях, когда невозможно скрыть личность пациента (фотографии пластических операций на лице и т.д.), авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и указать об этом в статье (пример оформления согласия см. на сайте журнала). В экспериментальных работах с использованием лабораторных животных обязательно даётся информация о том, что содержание и использование лабораторных животных при проведении исследования соответствовало международным, национальным правилам или же правилам по этическому обращению с животными того учреждения, в котором выполнена работа. В конце раздела даётся подробное описание методов статистической обработки и анализа материала.
 10. Раздел «Результаты» должен корректно и достаточно подробно отражать как основное содержание исследований, так и их результаты. Для большей наглядности полученных
- email address of the corresponding author. The address for correspondence is published together with the article.
7. Abstracts of an original scientific article are structured into the following sections "Purpose", "Methods", "Results", and "Conclusion". Abstracts can be submitted in Russian and English languages (250-300 words), should clearly state the content of an article, and be suitable for publication separately from the article. Abstracts of short communications, reviews, and case studies are not structured; their volume should be at least 150 words. Abstracts, keywords, information about the authors, as well as references are sent by the editorship to the electronic information database for indexing.
 8. The Introduction provides a literature review of the problem under consideration, focuses on controversial and unresolved issues, and formulates and substantiates the purpose of the study. References must be given to publications of the last ten years. The source literature used in the article must be evidence of the author(s) knowledge of the strategy for a comprehensive search for scientific sources through global bibliographic databases, online platforms, and digital libraries.
 9. A detailed explanation of the selected objects and experimental methods, as well as a characterization of the used equipment, should be provided in the "Methods". In clinical trials, where the diagnostic or therapeutic methods do not conform to standard procedures, the authors must include a statement that the Ethics Committee of the institution where the work was performed approves and ensures compliance of conducted research under the Declaration of Helsinki, 1975. Articles must not contain confidential information that might identify the patient's identity (a reference to the patient's name, medical history, etc.). The patient's name should be shaded on x-rays, angiograms, and other information carriers provided for the article; photographs must also not allow his identity to be established. Authors must inform patients of the possible publication of the data related to their disease and applied therapeutic and diagnostic methods and ensure confidentiality when placing these data in print and electronic media. In cases where it is impossible to hide the patient's identity (photographs of plastic surgery on the face, etc.), the authors are required to provide the patient's written informed consent about the publication of data and indicate this in the article (example see the consent form on the journal's website). To ensure the ethical treatment of laboratory animals used for research, authors must provide information on animal housing and management by international, national, or institutional guidelines. Additionally, a comprehensive description of applied statistical methods and analysis of the material should be included in the section.
 10. Studies' "Results" section must accurately convey the content and findings. To enhance the clarity of the data, it is recommended to present the results using tables and figures.

данных последние целесообразно предоставлять в виде таблиц и рисунков.

11. В разделе «Обсуждение» результаты, полученные в ходе исследования, с критических позиций должны быть обсуждены и проанализированы с точки зрения их научной новизны, практической значимости и сопоставлены с уже известными данными других авторов.
12. Выводы должны быть лаконичными и чётко сформулированными. В них должны быть даны ответы на вопросы, поставленные в цели и задачах исследования, отражены основные полученные результаты с указанием их новизны и практической значимости.
13. Следует использовать только общепринятые символы и сокращения. При частом использовании в тексте каких-либо словосочетаний допускается их сокращение в виде аббревиатуры, которая при первом упоминании даётся в скобках. Сокращения в названии можно использовать только в исключительных случаях. Все физические величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Допускается упоминание только международных непатентованных названий лекарственных препаратов.
14. Список использованной литературы оформляется в соответствии с требованиями Vancouver style (<https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf>). Сокращения в названии журналов приводятся в соответствии с Index Medicus. Обязательно указываются фамилии и инициалы всех авторов. При количестве же авторов более шести допускается вставка [и др.] или [et al.] после перечисления первых шести авторов. Необходимо также предоставить список литературы в английской транслитерации (пример транслитерации см. на сайте журнала). В журнале принято использовать стиль транслитерации BGN (<https://translit.net/ru/bgn/>) или BSI (<https://translit.net/ru/bsi/>). Нумерация ссылок приводится в соответствии с очередностью цитирования в тексте, но не в алфавитном порядке. Порядковые номера ссылок даются в квадратных скобках (например: [1, 2], или [1-4], или [3, 5-8]). В оригинальных статьях рекомендуется цитировать не менее 15 и не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50. Ссылки на авторефераты, диссертации, тезисы и статьи в научных сборниках, учебно-методические работы в статьях не допускаются. Ссылки на нормативные документы должны быть даны в виде сносок, без включения их в список литературы. Ответственность за правильность и полноту всех ссылок, а также точность цитирования первоисточников возложена на авторов (пример оформления библиографического списка см. на сайте журнала).
15. Следует соблюдать правописание, принятое в журнале, в частности, обязательное обозначение буквы «ё» в соответствующих словах.
16. Таблицы должны быть размещены в тексте статьи непосредственно после упоминания о них, пронумерованы и иметь название, а при необходимости – подстрочные примечания. Таблицы должны быть набраны в формате Microsoft Office Word 2007.
17. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть чётким и контрастным и пронумерован.
11. In the "Discussion" section, conducting a critical analysis of the obtained results is crucial, highlighting their scientific novelty and practical significance. Additionally, it should include a comparison with the published data of other authors.
12. Conclusions should be concise and clearly formulated. They should encompass the answers to the questions raised in the objectives and goals of the research and highlight the novelty and practical significance of the obtained results.
13. Using terminology, symbols, and abbreviations consistent with globally recognized standards is recommended. To avoid repetitive phrases, abbreviations can be utilized with a clear definition provided in brackets at their first mention. In rare situations, abbreviations may be included in the title. Physical and chemical values should be expressed in units that align with the International System (SI). The use of generic drug names is preferred, and brand names should only be used to identify new compounds that may not yet be recognized by their generic name.
14. The references list should be presented in accordance with the Vancouver style (<https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/administration-and-support-services/library/public/vancouver.pdf>). Titles of journals may carry abbreviations in accordance with the Index Medicus. Full names and initials of all authors must be listed. If the list of authors comprises more than six persons, it is allowed to use [et al.] after enlisting the first author's surname. Russian-language references (written in the Cyrillic alphabet) must be transliterated into English (a sample can be found on the journal's website). It is customary to use the BGN transliteration style (<https://translit.net/ru/bgn/>) or BSI in the journal (<https://translit.net/ru/bsi/>). The list of references should be numbered consecutively according to the first time mentioned within the article, but not in alphabetical order. Serial numbers of references should be written within square brackets (e.g., [1, 2], [1-4], or [3, 5-8]). In original articles, it is recommended to cite at least 15 and at most 30 sources; in literature reviews – at most 50. In articles, it is not permissible to include references to synopses, dissertations, proceedings, Teaching, and Learning guidelines. When referring to regulatory documents, it's essential to include them as footnotes rather than listing them as references. The author(s) must ensure they have cited references and primary sources accurately in their research papers. (an example of a reference list can be found on the journal's website).
15. It is advisable to follow the spelling rules adopted by the journal, particularly the mandatory indication of the letter «ё» in Russian text where required.
16. Tables should be numbered within the text, with a descriptive title and explanatory legends if necessary. Tables should be typed using MS Word 2007 program.
17. The illustrative material (photographs, images, diagrams, charts) should be clear, of high contrast, and numbered in the

мерован в соответствии с порядком цитирования в тексте. Диаграммы необходимо предоставлять как в виде рисунка в тексте, так и в электронном варианте, отдельными файлами в формате Microsoft Office Excel. В подписях к микрофотографиям следует указать метод окраски и увеличение. Электронные версии иллюстраций должны быть предоставлены в виде отдельных файлов формата TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi при линейном размере фотографии не менее 80×80 мм (около 1000×1000 пикселей).

НАПРАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ

1. Отправка текста статьи, графических материалов и сопроводительных документов (пример оформления направления см. на сайте журнала) осуществляется на электронный адрес журнала avicenna@tajmedun.tj
2. При направлении в редакцию журнала рукописи статьи к последней прилагается сопроводительное письмо от авторов, где должны быть отражены следующие моменты (пример оформления сопроводительного письма см. на сайте журнала):
 - инициалы и фамилии авторов
 - название статьи
 - информация о том, что статья не была ранее опубликована, а также не представлена другому журналу для рассмотрения и публикации
 - заявление об отсутствии финансовых и других конфликтных интересов
 - свидетельство о том, что авторы не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы
 - информация об участии авторов в создании статьи в полном соответствии с 4 критериями соавторства (<https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>)
 - подписи всех авторов
3. После завершения вёрстки журнала электронные версии всех статей в формате PDF доступны на сайте издания.
4. В одном номере журнала может быть опубликовано не более 2 работ одного автора.
5. Максимальное количество авторов в статье – не более 6.
6. Если среди авторов статьи фигурируют студенты, их долевое участие и авторство должно соответствовать принятым критериям авторства.
7. За правильность приведённых данных ответственность несут все авторы. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.
8. Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чём информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

order of citation in the text. The diagrams should be provided as an image and the electronic version using Microsoft Office Excel program. Descriptions of microphotographs should specify the method of staining and magnification scale bar. Electronic versions of the images must be submitted as separate TIFF or JPEG files with a resolution of at least 300 dpi at the image size of at least 80×80 mm (approx. 1000×1000 pixels).

SUBMISSION OF THE MANUSCRIPT

1. To submit an article to the journal, please email the main text, graphics, and accompanying documents to avicenna@tajmedun.tj. You can find a paper submission sample on the journal's website.
2. While submitting a manuscript to the editorial board of the journal, the cover letter from the authors must be included, providing specific information on the following (visit the journal's website to see an example for a cover letter):
 - family name and initials of each author
 - manuscript title
 - a declaration that an article was not previously published and not submitted to another journal for review and publication
 - a statement of the absence of financial or other conflict of interest
 - the commitment of authors that if an article is accepted for publication, they provide the copyright to the publisher by the signed agreement
 - evidence that authors did not receive any remuneration in any form from the manufacturers, including competitors, that may have an impact on the results
 - author contribution statement in full accordance with the four criteria for co-authorship (<https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>)
 - signatures of all authors
3. When galley proof is ready for review, electronic versions and all articles in PDF format are available on the journal submission website.
4. At most, two works of the same author may be published in the same journal issue.
5. Maximal number of authors in the article should be no more than 6.
6. When students are listed as authors of an article, their participation and contribution must meet the accepted standards for authorship.
7. The authors are responsible for the correctness of the presented data. The author's materials do not necessarily reflect the views of the editorial board.
8. The editors will only consider manuscripts that follow the specified regulations, which the authors are made aware of beforehand. Communication with authors is conducted exclusively through email.

Подписано к печати 23.11.23 г. г. Сдано в печать 27.11.23 г.
Бумага мелованная матовая 90 гр/м², Формат 60x84 ¹/₁₆, 9,5 усл. п.л.
Гарнитура Callibri, Palatino Linotype
Печать офсетная. Тираж 300 экз. Заказ № 55
Издательство «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино»
734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Отпечатано в типографии «Mera Принт»
e-mail: fund.ayni@yandex.ru

