

ISSN 2949-0715 (Online)



BY

# Байкальский медицинский журнал

Baikal  
Medical  
Journal

Иркутск

**2025, Том (Vol.) 4, № 2**

Дата выхода в свет: 10 июня 2025 г.



ISSN 2949-0715 (Online)



# Байкальский медицинский журнал

Baikal  
Medical  
Journal



**2025, Том (Vol.) 4, № 2**

Дата выхода в свет: 10 июня 2025 г.

Редакция СМЖ «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)» осуществляет производство и выпуск средства массовой информации – сетевого издания «Байкальский медицинский журнал (Baikal Medical Journal)»

Регистрационный номер Эл № ФС77-83228 от 12 мая 2022 г.

Контент журнала распространяется по лицензии Creative Commons Attribution (CC-BY).

Авторские права на опубликованные в журнале научные публикации принадлежат их авторам.

Право на оригинал-макет и оформление принадлежит журналу «Байкальский медицинский журнал».

Копирование и воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

### Цели и область

Публикация научно-исследовательских работ, выполненных ведущими учёными научно-исследовательских учреждений и преподавателями высших учебных заведений, а также студентами, ординаторами и аспирантами, по научным отраслям и группам научных специальностей, входящим в сферу интересов журнала.

Научные отрасли и группы научных специальностей, входящие в сферу интересов журнала с мая 2022 г. по настоящее время:

3.3.3 Патологическая физиология (медицинские науки)

3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.9 Хирургия (медицинские науки)

### История издания журнала

Журнал издаётся с 1923 г. под названием «Иркутский медицинский журнал» (до 1930 г.). В 1930 г. путём объединения с «Омским медицинским журналом» переименован в «Сибирский архив теоретической и клинической медицины» (до 1994 г.).

С 1994 г. выходил под названием «Сибирский медицинский журнал» (до 2022 г.).

В 2022 г. переименован в «Байкальский медицинский журнал».

Журнал выходит только online. Периодичность выпусков – 1 раз в квартал.

Адрес Редакции и Издателя:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

E-mail: editor@bmjour.ru.

### Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.  
Тел.: +7 (3952) 24-38-25, факс: +7 (3952) 24-38-25,  
e-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»  
Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.  
Тел.: +7 (3952) 29-03-45, факс: +7 (3952) 29-03-36,  
e-mail: iscst@mail.ru



Editorial Board of the Baikal Medical Journal produces and publishes online media "Baikal Medical Journal" (Bajkal'skij medicinskij zhurnal).

Certificate of Mass Media Registration – EI No. FS77-83228 from 12 May 2022.

The content of the journal is distributed under the Creative Commons Attribution (CC-BY) license.

The copyright for scientific articles published in our journal belongs to their respective authors.

The rights to the original layout and design of the journal belong to the publisher, Baikal Medical Journal.

Copying and reproduction of materials published in the Baikal Medical Journal is allowed only with the written permission of the Editorial Board.

### Objectives and Scope

The journal aims to publish research papers by leading scientists from research institutions, teachers from higher education institutions, and students, residents, and postgraduates in various scientific fields and specialties that are within the scope of the journal's interests.

Scientific branches and groups of scientific specialties included in the scope of interests of the journal from May 2022 to the present:

3.3.3 Pathological physiology (medical sciences)

3.1.18 Internal medicine (medical sciences)

3.1.9 Surgery (medical sciences)

### The history of the journal's publication

The journal has been published since 1923 under the name "Irkutsk Medical Journal" until 1930. In 1930, it merged with the "Omsk Medical Journal" and became "Siberian Archive of Theoretical and Clinical Medicine", which lasted until 1994.

After that, the journal was published as "Siberian Medical Journal" from 1994 until 2022.

In 2022, the name was changed to "Baikal Medical Journal".

The journal is published exclusively online. Issues are released once every three months.

Address of the Editorial Board and the Publisher:

664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1

E-mail: editor@bmjour.ru

### Founders:

Irkutsk State Medical University

Address: 664003, Irkutsk,

Krasnogo Vosstaniya str., 1

Phone: +7 (3952) 24-38-25, Fax: +7 (3952) 24-38-25

E-mail: rektorat@ismu.baikal.ru

Irkutsk Scientific Centre

of Surgery and Traumatology

Address: 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1.

Phone: +7 (3952) 29-03-45, Fax: +7 (3952) 29-03-36

E-mail: iscst@mail.ru

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Щербатых Андрей Викторович**  
д.м.н., профессор, ректор,  
заведующий кафедрой факультетской хирургии,  
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Иркутск, Россия)  
РИНЦ: 485860

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Andrey V. Scherbatykh**  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector,  
Head of the Department  
of Intermediate Level Therapy,  
Irkutsk State Medical University  
(Irkutsk, Russia)  
RSCI: 485860

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Семинский Игорь Жанович**  
д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой патологической  
физиологии и клинической лабораторной  
диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7530-0716; РИНЦ: 108885

**DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF**

**Igor Zh. Seminsky**  
Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Head of the Department of Pathological Physiology  
and Clinical Laboratory Diagnostics,  
Irkutsk State Medical University  
(Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7530-0716; RSCI: 108885

**Ткачук Елена Анатольевна**  
д.м.н., доцент, профессор кафедры генетики,  
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0001-7525-2657;  
Scopus ID: 56712743500;  
ResearchID: A-5846-2018; РИНЦ: 729383

**Elena A. Tkachuk**  
Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department  
of Genetics, Irkutsk State Medical University  
(Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0001-7525-2657;  
Scopus ID: 56712743500;  
ResearchID: A-5846-2018; RSCI: 729383

**НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

**Шурыгина Ирина Александровна**  
д.м.н., профессор РАН, заместитель директора  
по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный  
центр хирургии и травматологии»  
(Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0003-3980-050X;  
Scopus ID: 36244455300; РИНЦ: 161435

**SCIENCE EDITORS**

**Irina A. Shurygina**  
Dr. Sci. (Med.), Professor of RAS,  
Deputy Director for Science,  
Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology  
(Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3980-050X;  
Scopus ID: 36244455300; RSCI: 161435

**Протасов Константин Викторович**  
д.м.н., профессор, заместитель директора  
по науке и развитию, Иркутская государственная  
медицинская академия последипломного  
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-6516-3180;  
Scopus ID: 14523447800;  
ResearchID: N-2924-2015; РИНЦ: 92147

**Konstantin V. Protasov**  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director  
for Science and Development, Irkutsk State Medical  
Academy of Postgraduate Education – Branch  
Campus of the Russian Medical Academy  
of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-6516-3180;  
Scopus ID: 14523447800;  
ResearchID: N-2924-2015; RSCI: 92147

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Гома Татьяна Владимировна**  
к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии,  
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0003-3441-3498  
РИНЦ: 627782

**EXECUTIVE SECRETARY**

**Tatiana V. Goma**  
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor  
at the Department of Intermediate Level Therapy,  
Irkutsk State Medical University  
(Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0003-3441-3498  
RSCI: 627782

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Белобородов Владимир Анатольевич**  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)  
РИНЦ: 272235

**Бывальцев Вадим Анатольевич**  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный нейрохирург департамента здравоохранения, «РЖД-Медицина»; руководитель центра нейрохирургии, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» город Иркутск»; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0003-4349-7101;  
Scopus ID: 25421197400;  
ResearchID: D-1962-2018; РИНЦ: 680094

**Быков Юрий Николаевич**  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-7836-5179;  
Scopus ID: 57200671414;  
ResearchID: S-6938-2016; РИНЦ: 170597

**Винник Юрий Семенович**  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-8135-0445; РИНЦ: 526456

**Григорьев Евгений Георгиевич**  
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5082-7028;  
Scopus ID: 6603077953;  
ResearchID: H-7659-2016; РИНЦ: 80353

**Дамбаев Георгий Цыренович**  
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

**EDITORIAL BOARD**

**Vladimir A. Beloborodov**  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)  
RSCI: 272235

**Vadim A. Byvaltsev**  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon at the Department of Health Care Services, RZD-Medicine; Head of the Center of Neurosurgery, Clinical Hospital of RZD-Medicine of Irkutsk; Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0003-4349-7101;  
Scopus ID: 25421197400;  
ResearchID: D-1962-2018; RSCI: 680094

**Yuri N. Bykov**  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-7836-5179;  
Scopus ID: 57200671414;  
ResearchID: S-6938-2016; RSCI: 170597

**Yuri S. Vinnik**  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-8135-0445; RSCI: 526456

**Evgeny G. Grigoriev**  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member or RAS, Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University; Academic Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5082-7028;  
Scopus ID: 6603077953;  
ResearchID: H-7659-2016; RSCI: 80353

**Georgy Ts. Dambaev**  
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Scientist of the Buryat Republic, Head of the Department of Advanced Level Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

**Зайцев Дмитрий Николаевич**

д.м.н., профессор,  
Директор Научно-исследовательского института  
биомедицинских технологий, заведующий  
базовой кафедрой, ФГБОУ ВО «Иркутский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5444-3398;  
РИНЦ: 324250

**Dmitry N. Zaitsev**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research  
Institute of Biomedical Technologies,  
Head of the Joint Department, Irkutsk State  
Medical University (Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5444-3398;  
RSCI: 324250

**Калягин Алексей Николаевич**

д.м.н., профессор,  
проректор по лечебной работе  
и последипломному образованию,  
заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-2708-3972;  
Scopus ID: 57376579600;  
ResearchID: K-5138-2016; РИНЦ: 207633

**Alexey N. Kalyagin**

Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Vice-Rector  
for Clinical Work and Postgraduate Education,  
Head of the Department of propaedeutics  
of Internal Diseases,  
Irkutsk State Medical University  
(Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-2708-3972;  
Scopus ID: 57376579600;  
ResearchID: K-5138-2016; RSCI: 207633

**Колесников Сергей Иванович**

д.м.н., профессор, академик РАН,  
научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр  
проблем здоровья семьи и репродукции  
человека» (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2124-6328;  
Scopus ID: 7101992616;  
ResearchID: M-4020-2016; РИНЦ: 80315

**Sergey I. Kolesnikov**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS,  
Academic Director, Scientific Centre for Family  
Health and Human Reproduction Problems  
(Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2124-6328;  
Scopus ID: 7101992616;  
ResearchID: M-4020-2016; RSCI: 80315

**Кудаева Ирина Валерьевна**

д.м.н., профессор, заместитель директора, ФГБНУ  
«Восточно-Сибирский институт  
медико-экологических исследований»  
(Ангарск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-5608-0818;  
SPIN-код: 6996-7177; AuthorID: 178900

**Irina V. Kudaeva**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director,  
East Siberian Institute of Medical and Ecological  
Research (Angarsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-5608-0818;  
SPIN: 6996-7177; AuthorID: 178900

**Лахман Олег Леонидович**

д.м.н., профессор, директор,  
ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт  
медико-экологических исследований»  
(Ангарск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-0013-8013;  
ResearchID: 8226-2016;  
SPIN-код: 6779-5614; AuthorID: 365601

**Oleg L. Lakhman**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director,  
East Siberian Institute of Medical  
and Ecological Research  
(Angarsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-0013-8013;  
ResearchID: 8226-2016;  
SPIN-код: 6779-5614; AuthorID: 365601

**Малов Игорь Владимирович**

д.м.н., профессор,  
советник ректора,  
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-0122-4618;  
Scopus ID: 57190749592;  
ResearchID: P-3149-2017; РИНЦ: 108884

**Igor V. Malov**

Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Advisor to the Rector,  
Irkutsk State Medical University  
(Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-0122-4618;  
Scopus ID: 57190749592;  
ResearchID: P-3149-2017; RSCI: 108884

**Малов Сергей Игоревич**

д.м.н., доцент, проректор по научной работе,  
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Иркутск, Россия)  
SPIN-код: 5050-3112; AuthorID: 695340

**Sergey I. Malov**

Dr. Sci. (Med.), Docent,  
Vice Rector for Scientific Work, Irkutsk State Medical  
University (Irkutsk, Russia)  
SPIN: 5050-3112; AuthorID: 695340

**Петрова Марина Михайловна**

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой  
поликлинической терапии и семейной медицины  
с курсом последипломного образования,  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный  
медицинский университет имени профессора  
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России  
(Красноярск, Россия)  
ORCID: 0000-0003-2998-9572; РИНЦ: 613080

**Marina M. Petrova**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department  
of Ambulatory Therapy and Family Medicine  
with the Course of Postgraduate Education,  
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky  
Krasnoyarsk State Medical University  
(Krasnoyarsk, Russia)  
ORCID: 0000-0003-2998-9572; RSCI: 613080

**Сороковиков Владимир Алексеевич**

д.м.н., профессор, директор, ФБГНУ «Иркутский  
научный центр хирургии и травматологии»;  
заведующий кафедрой травматологии, ортопедии  
и нейрохирургии, Иркутская государственная  
медицинская академия последипломного  
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-9008-6383;  
Scopus ID: 24469014100;  
ResearchID: B-1171-2019; РИНЦ: 441270

**Vladimir A. Sorokovikov**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific  
Centre of Surgery and Traumatology;  
Head of the Department of Traumatology, Orthopedics  
and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy  
of Postgraduate Education – Branch Campus of the  
Russian Medical Academy of Continuing Professional  
Education (Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-9008-6383;  
Scopus ID: 24469014100;  
ResearchID: B-1171-2019; RSCI: 441270

**Цибиков Намжил Нанзатович**

д.м.н., профессор, заведующий  
кафедрой патологической физиологии,  
ФГБОУ ВО «Читинская государственная  
медицинская академия» Минздрава России  
(Чита, Россия)  
ORCID: 0000-0002-6192-8422

**Namzhil N. Tsibikov**

Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Head of the Department of Pathological Physiology,  
Chita State Medical Academy  
(Chita, Russia)  
ORCID: 0000-0002-6192-8422

**Шпрах Владимир Викторович**

д.м.н., профессор, директор,  
Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования –  
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0003-1650-1275;  
Scopus ID: 6701524100; РИНЦ: 150134

**Vladimir V. Shprakh**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Director,  
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate  
Education – Branch Campus of the Russian  
Medical Academy of Continuing Professional  
Education (Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0003-1650-1275;  
Scopus ID: 6701524100; RSCI: 150134

**Шолохов Леонид Фёдорович**

д.м.н., профессор, заведующий лабораторией  
физиологии и патологии эндокринной системы,  
ФБГНУ «Научный центр проблем здоровья семьи  
и репродукции человека» (Иркутск, Россия)  
ORCID: 0000-0002-3647-3366;  
Scopus ID: 6506100081;  
ResearchID: O-6278-2015; РИНЦ: 531993

**Leonid F. Sholokhov**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory  
of Physiology and Pathology of Endocrine System,  
Scientific Centre for Family Health and Human  
Reproduction Problems (Irkutsk, Russia)  
ORCID: 0000-0002-3647-3366;  
Scopus ID: 6506100081;  
ResearchID: O-6278-2015; RSCI: 531993

**Шурыгин Михаил Геннадьевич**

д.м.н., заведующий научно-лабораторным  
отделом, ФБГНУ «Иркутский научный центр  
хирургии и травматологии» (Иркутск, Россия)  
РИНЦ: 484911

**Mikhail G. Shurygin**

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Laboratory  
Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery  
and Traumatology (Irkutsk, Russia)  
RSCI: 484911

**Патрис Н. Марш**

PhD, директор по науке, старший исследователь  
Института передовых биоисследований,  
Университет Гренобль-Альпы  
(Гренобль, Франция)  
ORCID: 0000-0002-8930-9340;  
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

**Patrice N. Marche**

PhD, Scientific Director, Senior Scientist  
at the Institute for Advanced Biosciences,  
Universite Grenoble Alpes (Grenoble, France)  
ORCID: 0000-0002-8930-9340;  
Scopus ID: 35593059800; ResearchID: K-5060-2013

**Чжанюй Цюй**

MD, PhD, профессор, руководитель кафедры  
медицинской микробиологии, Харбинский  
медицинский университет (Харбин, Китай)  
ORCID: 0000-0003-4773-0871

**Zhangyi Qu**

MD, PhD, Professor, Director of Department  
of Health Microbiology, Harbin Medical University (Har-  
bin, China)  
ORCID: 0000-0003-4773-0871



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ПРЕДИСЛОВИЕ

## FOREWORD

10

Обращение главного редактора к читателям летнего номера 2025 г. «Байкальского медицинского журнала»  
*Щербатых А.В.*

Message of the editor-in-chief to the readers of the 2025 summer issue of the Baikal Medical Journal  
*Andrey V. Shcherbatykh*

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

12

AP2A1 как новый регулятор клеточного старения: роль в адгезии, цитоскелетной перестройке и перспективах омоложения клеток  
*Воробьев В.А., Щербатых А.В., Малов С.И., Леявин К.Б., Тухиев А.Р.*

AP2A1 as a novel regulator of cellular aging: Role in adhesion, cytoskeletal remodeling, and prospects for cell rejuvenation  
*Vladimir A. Vorobev, Andrei A. Scherbatikh, Sergey I. Malov, Kiril B. Lelyavin, Artur R. Tukhiev*

22

Метастатическое поражение органов зрения при раке предстательной железы  
*Воробьев В.А., Щербатых А.В., Леявин К.Б., Тухиев А.Р., Су-Янз К.М., Сырова А.И., Сырова А.И.*

Uveal metastasis from prostate cancer  
*Vladimir A. Vorobev, Andrey V. Shcherbatykh, Kirill B. Lelyavin, Artur R. Tukhiev, Kirill M. Suyanz, Asiya I. Syrova, Amina I. Syrova*

32

Коагуляционный гемостаз: современный взгляд, патология, диагностика (сообщение 1)  
*Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Дмитриева Л.А.*

Coagulation hemostasis: Modern view, pathology, diagnostics (report 1)  
*Lyudmila O. Gutsol, Irina E. Egorova<sup>1</sup>, Igor Zh. Seminsky, Evgeniya V. Guzovskaya, Svetlana N. Serebrennikova, Lyudmila A. Dmitrieva*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL ARTICLES

53

Оценка сопутствующей патологии и исходов хронической сердечной недостаточности различной этиологии у пациентов южного региона Индии  
*Анкудинов А.С., Суман О.С., Толкачев К.С.*

Assessment of concomitant pathology and outcomes of chronic heart failure of various etiologies in patients of the southern region of India  
*Andrey S. Ankudinov, Oman Soman Suman, Konstantin S. Tolkachev*

64

Поражение надпочечников при моделировании суицидальных отравлений в эксперименте  
*Изатулин В.Г., Макарова О.А., Акудович Н.В., Шашкова О.Н.*

Damage to the adrenal glands in the simulation of suicide poisoning in experiment  
*Vladimir G. Izatulin, Olga A. Makarova, Natalya V. Akudovich, Olga N. Shashkova*

71

Оперативное лечение стойких и рецидивирующих вывихов надколенника  
*Комогорцев И.Е., Красовский А.Ю., Калашников И.В., Ильин А.А., Урбанов А.Г., Намогурьев А.Б., Мелкоступов А.А., Ангарская Е.Г., Комогорцева Е.Г.*

Surgical treatment of persistent and recurrent patellar dislocations  
*Igor E. Komogortcev, Alexey Yu. Krasovskiy, Ivan V. Kalashnikov, Andrey A. Ilin, Anatoliy G. Urbanov, Alexander B. Namoguruev, Alexey A. Melkostupov, Ekaterina G. Angarskaya, Evgeniya G. Komogortseva*

**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ****CASE REPORTS****79**

Редкое наблюдение: неполный холецистогастральный свищ с симуляцией подслизистой опухоли антрального отдела желудка  
*Белобородов В.А., Кожевников М.А., Куимов П.А., Петухов А.А.*

Rare observation: Incomplete cholecystogastric fistula with simulation of submucosal tumor of the antral part of the stomach  
*Vladimir A. Beloborodov, Mikhail A. Kozhevnikov, Pavel A. Kuimov, Aleksey A. Petukhov*

**86**

Редкое осложнение хронической язвы двенадцатиперстной кишки  
*Белобородов В.А., Кельчевская Е.А., Генич Е.В.*

A rare complication of chronic duodenal ulcer  
*Vladimir A. Beloborodov, Elena A. Kelchevskaya, Evgeny V. Genich*

**ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ,  
ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ****LECTURES FOR STUDENTS,  
INTERNS AND POSTGRADUATES****92**

Клеточные технологии (лекция)  
*Ткачук Е.А., Семинский И.Ж., Карагяур М.Н.*

Cellular technologies (lecture)  
*Elena A. Tkachuk, Igor Zh. Seminskiy, Maxim N. Karagyaur*

## ПРЕДИСЛОВИЕ FOREWORD

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-10-11>



### ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К ЧИТАТЕЛЯМ ЛЕТНЕГО НОМЕРА 2025 г. «БАЙКАЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

**Щербатых А.В.**

### MESSAGE OF THE EDITOR-IN-CHIEF TO THE READERS OF THE 2025 SUMMER ISSUE OF THE BAIKAL MEDICAL JOURNAL

**Andrey V. Shcherbatykh**

Уважаемые читатели «Байкальского медицинского журнала»!

Представляем вашему вниманию летний выпуск «Байкальского медицинского журнала», в котором мы публикуем самые значимые работы наших коллег.

В этом выпуске раздел обзоров литературы представлен работой «AP2A1 как новый регулятор клеточного старения: роль в адгезии, цитоскелетной перестройке и перспективах омоложения клеток» (Воробьев В.А., Щербатых А.В., Малов С.И., Лелявин К.Б., Тухиев А.Р.), в которой авторы проводят систематизацию сведений о роли AP2A1 в механизмах клеточного старения, а также его связи с интегриновыми путями и перспективами его применения в области биомедицины. Обзор литературы «Метастатическое поражение органов зрения при раке предстательной железы» (Воробьев В.А., Щербатых А.В., Лелявин К.Б., Тухиев А.Р., Су-Янз К.М., Сырова А.И., Сырова А.И.) посвящён крайне редко встречающимся опухолевым поражениям орбиты глаз, которые, однако, имеют важное клиническое значение и свидетельствуют о системном прогрессировании онкологического заболевания. Авторы делают вывод, что ранняя диагностика и мультидисциплинарный подход к лечению позволяют снизить выраженность симптомов и повысить качество жизни.

Научный обзор литературы «Коагуляционный гемостаз: современный взгляд, патология, диагностика» (Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Дмитриева Л.А.) рассматривает современные представления о механизмах гемостаза, таких как формирование фибринового сгустка в норме и патологии, а также обобщает сведения об используемых скрининговых тестах для выявления нарушений гемостаза.

Оригинальная статья «Оценка сопутствующей патологии и исходов хронической сердечной недостаточности различной этиологии у пациентов южного региона Индии» (Анкудинов А.С., Суман О.С., Толкачёв К.С.) посвящена исследованию ишемической хронической сердечной недостаточности в Индии, которая является сложной медико-социальной проблемой ввиду большого разнообразия вызывающих её причин, и совершенствованию её контроля практическим здравоохранением Индии.

Оригинальная работа «Поражение надпочечников при моделировании суицидальных отравлений в эксперименте» (Изатулин В.Г., Макарова О.А., Акудович Н.В., Шашкова О.Н.) представляет результаты эксперимента по изучению изменений структуры надпочечников крыс при моделировании суицидальных отравлений, проведённого на 135 беспородных крысах-самцах. Исследование показало, что глубина поражения надпочечников при суицидальных отравлениях напрямую ассоциируется с преморбидным стрессовым состоянием, а наибольшие структурные изменения в коре надпочечников происходят при сочетании отравления с хроническим преморбидным стрессом. Острый преморбидный стресс, предшествующий суицидальному отравлению, наоборот способствует повышению резистентности организма к токсиканту.

Оригинальное исследование «Оперативное лечение стойких и рецидивирующих вывихов надколенника» (Комогорцев И.Е., Красовский А.Ю., Калашников И.В., Ильин А.А., Урбанов А.Г., Намогуруев А.Б., Мелкоступов А.А., Ангарская Е.Г., Комогорцева Е.Г.) раскрывает эффективность известных способов оперативного лечения стойких, а также рецидивирующих вывихов надколенника и позволяет уточнить показания к их применению в зависимости от вида хронической нестабильности.



Клинический случай «Редкое осложнение хронической язвы двенадцатиперстной кишки» (Белобородов В.А., Кельчевская Е.А., Генич Е.В.) описывает сочетание нескольких осложнений, в том числе нетипичных, хронической язвы луковицы двенадцатиперстной кишки.

Публикация «Редкое наблюдение: неполный холецистогастральный свищ с симуляцией подслизистой опухоли антрального отдела желудка» (Белобородов В.А., Кожевников М.А., Куимов П.А., Петухов А.А.) описывает клинический случай редкой формы осложнения желчекаменной болезни (неполного холецистогастрального свища с симуляцией подслизистой опухоли антрального отдела желудка). Особенностью данного клинического наблюдения явилась трудность его диагностики.

Раздел «Лекции для студентов, ординаторов и аспирантов» представлен работой «Клеточные технологии» (Ткачук Е.А., Семинский И.Ж., Карагяур М.Н.), в которой изложен материал об инновационном направлении в науке и медицине, позволяющий решить многие медико-биологической проблемы. В работе раскрыты основные понятия регенеративной медицины, показаны широко известные свойства стволовых клеток, особенности их дифференцировки и искусственного выращивания, а также основные направления использования клеточных технологий, такие как биопринтинг, биобанкинг, заместительная и регенеративная терапия и др.

Мы надеемся, что материалы нашего журнала позволят практикующим врачам, преподавателям и студентам медицинских ВУЗов более глубоко осмыслить научные достижения и использовать их в своей учебной и профессиональной деятельности!

**Для цитирования:** Щербатых А.В. Обращение главного редактора к читателям летнего номера 2025 г. «Байкальского медицинского журнала». *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 10-11. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-10-11>

**For citation:** Shcherbatykh A.V. Message of the editor-in-chief to the readers of the 2025 summer issue of the Baikal Medical Journal. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 10-11. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-10-11>

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-12-21>



### AP2A1 КАК НОВЫЙ РЕГУЛЯТОР КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ: РОЛЬ В АДГЕЗИИ, ЦИТОСКЕЛЕТНОЙ ПЕРЕСТРОЙКЕ И ПЕРСПЕКТИВАХ ОМОЛОЖЕНИЯ КЛЕТОК

Воробьев В.А.<sup>1</sup>, Щербатых А.В.<sup>1</sup>, Малов С.И.<sup>1</sup>, Лелявин К.Б.<sup>2</sup>, Тухиев А.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия

#### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Старение клеток – один из ключевых факторов возраст-ассоциированных заболеваний, и понимание его механизмов открывает возможности для разработки антивозрастных стратегий. Недавние исследования показали, что белок AP2A1 (adaptor protein 2 alpha 1 subunit), ранее известный как участник эндоцитоза, играет важную роль в поддержании сенесцентного фенотипа клеток. В стареющих клетках AP2A1 локализуется вдоль актиновых стресс-волокон, взаимодействует с интегрином  $\beta 1$  и способствует укреплению адгезии клеток к внеклеточному матриксу. Эти изменения позволяют сенесцентным клеткам поддерживать увеличенный размер и блокировать пролиферацию. Экспериментально показано, что подавление AP2A1 приводит к частичному омоложению клеток – уменьшению их размеров, снижению уровней маркеров сенесценции (p53, p21, SA- $\beta$ -gal) и ослаблению адгезии. Напротив, повышение экспрессии AP2A1 в молодых клетках индуцирует ускоренное старение. Эти данные демонстрируют, что AP2A1 не только маркер старения, но и активный регулятор клеточного состояния. Потенциально AP2A1 может стать мишенью для антивозрастных мероприятий, направленных на модификацию адгезивных свойств сенесцентных клеток, ослабление их влияния на ткани и возможное обратимое омоложение.

**Заключение.** В данной статье проводится систематический обзор литературы по роли AP2A1 в механизмах клеточного старения, его связи с интегриновыми путями и перспективам его модуляции в целях биомедицины.

**Ключевые слова:** клеточное старение, AP2A1, интегрин  $\beta 1$ , сенесцентные клетки, стрессовые волокна, клеточная адгезия, омоложение клеток, антивозрастная терапия

**Для цитирования:** Воробьев В.А., Щербатых А.В., Малов С.И., Лелявин К.Б., Тухиев А.Р. AP2A1 как новый регулятор клеточного старения: роль в адгезии, цитоскелетной перестройке и перспективах омоложения клеток. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 12-21. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-12-21>

## AP2A1 AS A NOVEL REGULATOR OF CELLULAR AGING: ROLE IN ADHESION, CYTOSKELETAL REMODELING, AND PROSPECTS FOR CELL REJUVENATION

Vladimir A. Vorobev <sup>1</sup>, Andrey A. Scherbatykh <sup>1</sup>, Sergey I. Malov <sup>1</sup>, Kirill B. Lelyavin <sup>2</sup>,  
Artur R. Tukhiev <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Cellular aging is a major contributor to age-related diseases, and understanding its mechanisms opens avenues for anti-aging strategies. Recent studies have identified AP2A1 (adaptor protein 2 alpha 1 subunit), previously known for its role in endocytosis, as a crucial regulator of the senescent cell phenotype. In aged cells, AP2A1 localizes along actin stress fibers, interacts with integrin  $\beta 1$ , and promotes strong adhesion to the extracellular matrix. These changes allow senescent cells to maintain their enlarged size and sustain cell cycle arrest. Experimental data show that AP2A1 knockdown leads to partial rejuvenation, characterized by reduced cell size, decreased senescence markers (p53, p21, SA- $\beta$ -gal) and weakened adhesion. Conversely, AP2A1 overexpression in young cells accelerates senescence. These findings suggest that AP2A1 is not merely a biomarker of aging but an active regulator of cellular state. Targeting AP2A1 could offer a novel anti-aging therapeutic approach, aiming to modify senescent cell adhesion properties, mitigate their impact on tissues, and potentially induce partial rejuvenation.

**Conclusion.** This review provides a systematic analysis of AP2A1's role in cellular aging, its link to integrin pathways, and the therapeutic potential of its modulation in biomedicine.

**Key words:** cellular aging, AP2A1, integrin  $\beta 1$ , senescent cells, stress fibers, cell adhesion, cell rejuvenation, anti-aging therapy

**For citation:** Vorobev V.A., Scherbatykh A.V., Malov S.I., Lelyavin K.B., Tukhiev A.R. AP2A1 as a novel regulator of cellular aging: Role in adhesion, cytoskeletal remodeling, and prospects for cell rejuvenation. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 12-21. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-12-21>

## ВВЕДЕНИЕ

Старение клеток (клеточная сенесценция) – ключевой фактор старения организма и развития возраст-ассоциированных заболеваний [1, 2]. С увеличением возраста в тканях накапливается число сенесцентных клеток, то есть клеток, навсегда прекративших деление. Хотя остановка деления имеет защитное значение (предотвращая рост повреждённых или раковых клеток), избыточное скопление сенесцентных клеток приводит к хроническому воспалению, нарушению функций тканей и ряду патологий, связанных со старением [2–4]. Примечательно, что удаление таких «старых» клеток у модельных животных улучшает функции тканей и замедляет признаки старения, стимулируя поиск новых мишеней для терапии старения [3]. Поэтому исследования механизмов клеточного старения имеют высокую значимость для биомедицины – они открывают пути к разработке сенотерапии (устранению или омоложению стареющих клеток) и борьбе с возрастными заболеваниями.

Характерной особенностью сенесцентных клеток является их изменённая морфология. Такие клетки обычно сильно увеличены в размере, содержат утолщённые актиновые стресс-волокна и обладают усиленной адгезией к субстрату [5]. Они образуют крупные фокальные контакты, демонстрируют высокую активность киназы FAK и отличаются низкой подвижностью [6]. Однако молекулярные механизмы, позволяющие сенесцентным клеткам поддерживать столь увеличенный размер и связанную с ним архитектуру, до конца не понятны [7]. Одним из ключевых признаков сенесцентных клеток являются утолщённые стрессовые волокна актина [7, 8]. Предполагается, что определённые белки, ассоциированные с этими волокнами, могут «подписать» увеличенную клетку и способствовать её гипертрофии. Недавно учёные из Университета Осаки идентифицировали белок AP2A1 как один из таких факторов [7].

AP2A1 (adaptor protein 2, alpha 1 subunit) – это  $\alpha$ -субъединица адаптерного комплекса AP-2, участвующего в клатрин-опосредованном эндоцитозе мембранных рецепторов [9]. В норме адаптерный комплекс AP-2 связывает молекулы клатрина с внутренними участками мембранных рецепторов, инициируя образование покрытых клатрином везикул и поглощение рецепторов внутрь клетки. Таким образом, AP2A1 играет важную роль в регуляции транспорта различных мембранных белков. Интересно, что в контексте старения клеток этот же эндоцитозный адаптер оказался вовлечён в организацию цитоскелета и адгезивных контактов. Исследователи обнаружили, что уровень AP2A1 резко повышается в сенесцентных клетках человека, и что этот белок локализуется вдоль актиновых стресс-волокон внутри «старых» клеток [7]. Это наблюдение привлекло внимание, поскольку у молодых клеток AP2A1

обычно распределён в зонах эндоцитоза на мембране, а не по всей длине актиновых филаментов.

Первыми связь AP2A1 с клеточным старением показали учёные из Университета Осаки под руководством С. Дегучи. Их работа продемонстрировала, что AP2A1 может выступать своего рода переключателем между «молодым» и «старым» состоянием клеток [8]. Подавление экспрессии AP2A1 в стареющих клетках привело к обратимому устранению признаков сенесценции – клетки уменьшались в размерах и проявляли черты омоложения. В то же время искусственное повышение уровня AP2A1 в молодых клетках вызывало ускоренное старение и появление типичных маркеров сенесценции [7, 8]. Эти данные указывают на центральную роль AP2A1 в контроле архитектуры и функционального состояния клетки при старении.

**Цель данного обзора:** систематически проанализировать литературные данные о роли белка AP2A1 в процессах клеточного старения и омоложения. В обзор включены все доступные публикации (как рецензируемые статьи, так и препринты и научные новости) за всё время и на всех языках, содержащие информацию о функции AP2A1 в сенесцентных клетках. Особое внимание уделено недавним исследованиям группы из Университета Осаки и связанным с ними работам других научных коллективов. Мы суммировали основные экспериментальные находки, рассмотрели взаимодействие AP2A1 с другими молекулами (например, с интегрином  $\beta 1$ ) и представили потенциальные биомедицинские приложения этих открытий в контексте борьбы со старением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора информации был проведён всесторонний поиск литературы по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, РИНЦ и др. Поиск охватывал публикации за все годы, без ограничений по языку. Основными ключевыми словами были: «AP2A1», «сенесценция» (или «cellular senescence»), «клеточное старение», «омоложение клеток», «integrin  $\beta 1$ », «Osaka University» и др. Также использовались комбинации терминов (например, «AP2A1 AND aging», «AP2A1 AND senescence», «адаптерный белок AP2 старение» и т. д.) для расширения охвата.

На первом этапе по результатам поиска было отобрано более 30 источников, потенциально связанных с темой. В их число входили оригинальные экспериментальные исследования, обзоры, тезисы конференций, препринты, а также новостные пресс-релизы научных организаций.

**Критерии включения:** источники, в которых прямо изучается или обсуждается роль AP2A1 в контексте клеточного старения, сенесцентных клеток или их омоложения.

**Критерии исключения:** работы, упоминающие AP2A1 вне связи с биологией старения (например,

исключительно в контексте других процессов – нейрофизиологии, онкологии и т. п., без связи с темой старения), а также дубликаты результатов.

Каждый источник оценивался на соответствие теме и качеству представленных данных. Предпочтение отдавалось рецензируемым исследованиям и экспериментальным работам, однако, учитывая новизну темы, были включены и нерецензуемые материалы (препринты, пресс-релизы университетов) с целью охватить самые последние результаты. Например, ключевые результаты группы из Осаки впервые появились как препринт BioRxiv в 2023 г. [10], а затем были опубликованы в рецензируемом журнале в 2025 г. [7]. Все подобные источники учитывались. Кроме того, в обзор включены отдельные обзорные статьи, освещающие роль интегринов и клеточной адгезии в старении, чтобы поставить открытия по AP2A1 в более широкий контекст.

В итоге, для качественного анализа было отобрано 12 публикаций, наиболее релевантных теме. Среди них – 5 оригинальных исследований (включая 2 препринта), 3 обзорных работы и 4 материала научных новостей, в которых обсуждаются новые открытия. Данные из каждого источника извлекались независимо двумя авторами обзора, а затем сравнивались для подтверждения ключевых результатов. Разногласия разрешались совместным обсуждением. Весь собранный материал систематизирован по тематическим разделам (экспрессия и функции AP2A1, влияния на фенотип старения, взаимодействия с интегрином и др.). Для наглядности в разделе «Основные находки» приведены обобщающие таблицы, а обсуждение результатов проводится в свете известных концепций клеточного старения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Экспрессия AP2A1 при клеточном старении

Одним из центральных результатов обзора стало подтверждение, что уровень AP2A1 значительно повышается в стареющих клетках. В работе P. Chantachotikul и соавт. (Университет Осаки) с помощью протеомного анализа было выявлено, что содержание белка AP2A1 увеличено в сенесцентных фибробластах человека по сравнению с пролиферирующими молодыми клетками [10]. Локализация AP2A1 в стареющих клетках также претерпевает изменения: если в молодых клетках адаптерные белки AP-2 распределены преимущественно в зонах эндоцитоза на плазматической мембране, то в сенесцентных фибробластах AP2A1 обнаруживается вдоль всей длины утолщённых актиновых стрессовых волокон [7]. Иными словами, AP2A1 «перемещается» в структуру цитоскелета стареющей клетки [11]. Это подтверждено наблюдениями при иммунофлуоресцентном окрашивании: у старых фибробластов яркие метки AP2A1 визуализируются по ходу толстых пучков актина, тогда как у молодых кон-

трольных клеток такого распределения не отмечается [6]. Повышение экспрессии AP2A1 оказалось универсальным признаком сенесценции: его отмечали не только при репликативном старении (длительном культивировании клеток до остановки деления), но и в моделях индуцированной сенесценции – при облучении ультрафиолетом и при обработке химическими препаратами, вызывающими преждевременное старение клеток. Более того, аналогичное усиление экспрессии и перераспределение AP2A1 наблюдалось и в других типах клеток, например в эпителиальных клетках, входящих в состав покровных тканей [7]. Эти результаты указывают, что активация AP2A1 – общий феномен при различных видах клеточного старения.

Повышение уровня AP2A1 коррелирует с появлением классических маркеров сенесценции. В сенесцентных фибробластах (например, на поздних пассажах культивирования) наряду с ростом AP2A1 отмечается увеличение активности  $\beta$ -галактозидазы (SA- $\beta$ -gal, сенесцентный маркер) и экспрессии циклин-зависимых ингибиторов p53/p21 [10]. Эти молекулы (p21<sup>CIP1</sup>, p53, а также p16<sup>INK4a</sup>) являются признанными биохимическими индикаторами перехода клетки в состояние постоянной неспособности к делению. Таким образом, на уровне корреляций AP2A1 включается в один «набор» с маркерами старения, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер сенесцентных клеток [10].

### Функциональная роль AP2A1: старение vs. омоложение

Ключевой вопрос – является ли повышение AP2A1 причиной старческого фенотипа клетки или лишь сопутствующим следствием? Ряд экспериментов по модификации экспрессии AP2A1 показал, что этот белок сам по себе способен модулировать состояние клетки между «молодым» и «старым». В сенесцентных клетках снижение уровня AP2A1 (с помощью РНК-интерференции, shRNA) привело к поразительному эффекту омоложения: клетки заметно уменьшились в площади, утратили плоский растянутый морфологический облик и приобрели более «молодой» вид [7]. Одновременно отмечалось снижение активности SA- $\beta$ -gal и экспрессии p21/p53 до уровней, характерных для пролиферирующих клеток [10]. То есть нокдаун AP2A1 обратимо устранял сенесцентные черты, возвращая клетки к состоянию, близкому к раннему пассажу. На ультраструктурном уровне у этих клеток уменьшалась толщина актиновых пучков и сокращались размеры фокальных контактов (что обсуждается ниже). В совокупности, подавление AP2A1 в «старых» клетках вызвало ряд изменений, противоположных признакам старения, что можно трактовать как частичное омоложение клетки [7].

Обратные результаты получены при повышении экспрессии AP2A1 в «молодых» культурах. Избыточная экспрессия AP2A1 в молодых фибробластах



(с использованием плазмидной трансфекции) спровоцировала преждевременное появление сенесцентного фенотипа: клетки увеличились в размерах, приобрели плосковыяспростёртую форму с выраженными стрессовыми волокнами, а маркеры сенесценции (SA- $\beta$ -gal, p21 и др.) повысились по сравнению с контрольными клетками того же возраста [10]. По сути, гиперэкспрессия AP2A1 «состарила» молодые клетки, ускорив их вход в состояние сенесценции. Такие результаты наблюдались и в популяции фибробластов, и в эпителиальных клетках при аналогичных манипуляциях [7]. Эти эксперименты убедительно демонстрируют, что AP2A1 не просто пассивный маркер, а активный регулятор клеточного состояния: его повышение инициирует программы старения, тогда как снижение – снимает тормоз и отчасти возвращает клеткам молодые характеристики. Авторы работы прямо указывают, что AP2A1 можно рассматривать как новый молекулярный переключатель между состояниями «молодой» и «стареющей» клетки [8].

Интересно отметить, что манипуляции с AP2A1 не приводили к острым цитотоксическим эффектам. Нокдаун AP2A1 не убивал сенесцентные клетки, а именно переводил их в другое состояние, что важно с точки зрения терапии: это скорее сеностатический или омолаживающий подход, нежели сенолитический (уничтожение клеток). Аналогично, сверхэкспрессия AP2A1 замедляла пролиферацию и вызывала старение, но не апоптоз. Таким образом, функциональные эксперименты подтвердили каузальную роль AP2A1 в поддержании фенотипа сенесцентных клеток. Эти эффекты связаны с конкретными изменениями клеточной структуры – адгезивных контактов и цитоскелета.

### **AP2A1, интегрин $\beta$ 1 и усиление клеточной адгезии**

Одно из наиболее примечательных открытий – это связь AP2A1 с молекулами клеточной адгезии, в частности с интегрином  $\beta$ 1. Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, посредством которых клетка прикрепляется к внеклеточному матриксу (коллагену, фибронектину и др.) и получает сигналы из окружающей среды. Было выявлено, что в сенесцентных клетках AP2A1 тесно локализуется с интегрином  $\beta$ 1 на протяжении актиновых стресс-волокон [7]. Используя микроскопию высокоразрешающим методом, исследователи наблюдали, как метки интегрин  $\beta$ 1 и AP2A1 вместе выстраиваются вдоль волокон актинового цитоскелета в стареющих фибробластах. Кроме того, эти два белка не статичны: AP2A1 и интегрин  $\beta$ 1 перемещаются вдоль стресс-волокон линейно – предполагается, что адаптер AP2A1 участвует в транспорте интегриновых комплексов по поверхности или внутри клетки. Поскольку стресс-волокна обычно прикрепляются к мембране в областях фокальных контактов, такое движение может способство-

вать доставке интегрин к местам контакта клетки с внеклеточным матриксом [12].

Действительно, сопутствующим признаком стало увеличение размеров фокальных адгезий в сенесцентных клетках и усиление их прикрепления к подложке [7]. Интегрин  $\beta$ 1 известен как ключевой белок адгезий, помогающий клеткам «цепляться» за коллагеновый каркас вокруг них [8]. В стареющих фибробластах наблюдались крупные, хорошо развитые фокальные контакты с внеклеточным матриксом, и интегрин  $\beta$ 1 в них был обильно представлен. Функциональное значение этого явления заключается в том, что усиленная адгезия позволяет клетке удерживать свой увеличенный размер. Как образно описывают авторы, сенесцентные клетки словно «подпирают» себя, укрепляя сцепление с окружающей матриксом с помощью интегрин  $\beta$ 1, перемещаемого по актиновым «рельсам» при участии AP2A1 [8]. В противном случае, если бы транспорт интегринов происходил лишь путём случайной диффузии в везикулах, большая клетка могла бы испытывать дефицит адгезивных связей из-за большого расстояния, которое должны преодолевать эндоцитарные пузырьки.

Таким образом, AP2A1 выступает посредником в неординарном механизме адгезии сенесцентных клеток. Он, вероятно, связывает внутренние структуры (например, элементы эндоцитарных пузырьков с интегрином) с актиновыми филаментами, что обеспечивает направленный трафик интегрин  $\beta$ 1 к периферии клетки. Выключение AP2A1 нарушает этот процесс: у омолодившихся (после выключения) клеток интегрин  $\beta$ 1 уже не выстраивается упорядоченно вдоль волокон, а фокальные адгезии остаются меньшего размера [7]. Это соответствует снижению адгезии – такие клетки слабее прикреплены к субстрату. Гиперэкспрессия AP2A1, наоборот, могла бы усилить транспорт интегрин к мембране, приводя к формированию избыточно крупных адгезий даже в молодых клетках (что и наблюдалось морфологически).

Стоит отметить, что роль интегринов в старении поддерживается и другими независимыми исследованиями. Ещё ранее было показано, что сенесцентные клетки приобретают так называемый гиперадгезивный фенотип – увеличенные контакты с матриксом и сниженная подвижность [2]. Интегрин  $\beta$ 1 непосредственно участвует в этом: например, в контексте заживления ран было установлено, что активность интегрин  $\beta$ 1 влияет на возникновение сенесценции в фибробластах кожи [13–15]. Также сообщалось, что другая субъединица, интегрин  $\beta$ 3, заметно повышается при индуцировании сенесценции и может запускать путь старения через активацию TGF- $\beta$  сигнального каскада [13]. Кроме того, чрезмерный интегриновый сигнал способен усиливать продукцию активных форм кислорода и способствовать старению клеток – так, при снижении эндоцитоза интегринов (например, за счёт инактивации некоторых

**ТАБЛИЦА 1**  
**КЛЮЧЕВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ О РОЛИ**  
**AP2A1 В СТАРЕЮЩИХ КЛЕТКАХ**  
**И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ИНТЕГРИНОМ  $\beta$ 1**

**TABLE 1**  
**KEY FINDINGS ON THE ROLE OF AP2A1**  
**IN SENESCENT CELLS AND ITS INTERACTION**  
**WITH  $\beta$ 1 INTEGRIN**

| Исследование, год                  | Модель и условия                                                                                                                     | Основные результаты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Взаимодействия AP2A1 с молекулами (интегрин $\beta$ 1 и др.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chantachotikul P. et al., 2025 [7] | Репликативная сенесценция человеческих фибробластов (поздние пассажы); также UV-индукция и химическое старение; эпителиальные клетки | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AP2A1 значительно повышен в сенесцентных клетках, локализуется вдоль стресс-волокон.</li> <li>• Выключение AP2A1 в старых клетках уменьшает площадь клеток, снижает экспрессию маркеров старения (p53, p21, SA-<math>\beta</math>-gal).</li> <li>• Наблюдается омоложение фенотипа.</li> <li>• Перегрузка AP2A1 в молодых клетках вызывает ускоренное старение: увеличение клеток, рост уровня p21/p53, появление SA-<math>\beta</math>-gal.</li> </ul>                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AP2A1 колокализуется с интегрином <math>\beta</math>1 на актиновых волокнах в стареющих клетках.</li> <li>• AP2A1 и интегрин <math>\beta</math>1 совместно перемещаются вдоль стресс-волокон.</li> <li>• При старении интегрин <math>\beta</math>1 с помощью AP2A1 доставляется к фокальным адгезиям, усиливая адгезию клетки [8].</li> <li>• Выключение AP2A1 нарушает линейный транспорт интегрин, ослабляя адгезию (меньшие фокальные контакты).</li> </ul> |
| Shin E.Y. et al., 2020 [2]         | Клетки эндотелия и фибробласты; модели <i>in vivo</i> (лёгкие старых мышей)                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Показано, что снижение активности некоторых адаптеров эндоцитоза усиливает сигналы от интегринов и ведёт к развитию сенесценции.</li> <li>• Блокада сигнальных путей интегрин (антитела, ингибиторы) приводит к подавлению сенесценции клеток в культуре и снижению признаков старения тканей <i>in vivo</i>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пониженный эндоцитоз интегрин при старении ведёт к его накоплению на мембране и аномальной передаче сигналов ROS, индуцирующих старение.</li> <li>• Предполагается участие адаптеров (например, Amphiphysin I) в этом процессе; роль AP2 (в т.ч. AP2A1) как главного клатринового адаптера отмечена как критически важная для нормального обновления интегринов.</li> </ul>                                                                                    |
| Rapisarda V. et al., 2017 [16]     | Репликативное старение фибробластов; модели <i>in vivo</i> (кожа мышей)                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• По данным SILAC-протеомики, при старении сильно усиливаются пути ECM-рецепторов и фокальных адгезий.</li> <li>• Интегрин <math>\beta</math>3 идентифицирован как фактор, регулирующий сенесценцию: его экспрессия нарастает при старении, а активация <math>\beta</math>3-интегрин запускает сигналы TGF-<math>\beta</math> и остановку деления.</li> <li>• Интегрин <math>\beta</math>1 также ранее был вовлечён в регуляцию сенесценции (особенно при заживлении ран [17, 18], где его активность коррелирует со старением клеток).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперадгезивный фенотип стареющих клеток связывается с увеличением интегринавых контактов с матриксом.</li> <li>• Нарушения эпигенетической регуляции (например, недостаток CBX7) могут приводить к дерегуляции генов интегринов и усилению адгезии при старении.</li> <li>• Упоминается роль адаптерных белков в опосредовании сигналов от интегринов при старении (например, FAK-активация в крупных адгезиях).</li> </ul>                                   |

**Примечание.** В таблице приведены данные ключевых публикаций, непосредственно связанных с темой. Первая работа (Chantachotikul et al.) – основное исследование роли AP2A1; вторая и третья приведены для контекста роли интегринов и адгезий.



эндоцитарных адаптеров) клетки быстрее входили в сенесценцию [2]. Наоборот, фармакологическое блокирование сигнальных путей интегрина подавляло развитие сенесценции в культуре фибробластов и даже уменьшало проявления старения ткани лёгких у старых мышей. Эти факты подчёркивают, насколько важна правильная регуляция интегринов для клеточного старения.

В свете этих данных можно лучше понять функцию AP2A1. Будучи компонентом эндоцитарного аппарата, AP2A1 в норме участвует во внутренней переработке интегринов (и других рецепторов). При старении, очевидно, баланс смещается от эндоцитоза к удержанию интегринов на мембране. AP2A1, похоже, перестраивает свою деятельность: вместо содействия поглощению интегрин он помогает транспортировать его по периметру гипертрофированной клетки, укрепляя адгезию. Это подтверждает гипотезу, что сенесцентная клетка поддерживает своё существование через усиленную адгезию – своего рода компенсаторный механизм, позволяющий ей быть крупной и неспособной к делению, но не расплзтись и не погибнуть. В таблице 1 ниже суммированы ключевые экспериментальные результаты, показывающие роль AP2A1 и интегрин  $\beta 1$  в фенотипе стареющих клеток.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные убедительно демонстрируют, что AP2A1 играет важную роль в фенотипических изменениях клетки при старении. Повышение уровня AP2A1 не просто маркер, но функциональный фактор, поддерживающий сенесцентное состояние клетки за счёт ремоделирования цитоскелета и адгезий. Ранее сенесцентные клетки характеризовали как «гиперадгезивные» – они обладают крупными фокальными контактами прикрепления и сильнее прикреплены к внеклеточному матриксу, чем молодые клетки [2]. Результаты по AP2A1 и интегрину  $\beta 1$  предоставляют механизм этого явления. Можно предложить следующую модель: при наступлении сенесценции в клетке активируются сигнальные пути, усиливающие экспрессию AP2A1 (возможно, как часть перестройки работы эндоцитарного аппарата). Возросший AP2A1 перенаправляется на актиновые стресс-волокна, где связывается с везикулами, содержащими интегрин  $\beta 1$ , и способствует их транспортировке к периферии клетки [19]. Конечный эффект – усиленное снабжение интегрином участков адгезии, что приводит к укрупнению и стабилизации фокальных контактов. Это в свою очередь позволяет клетке крепко удерживаться на субстрате несмотря на большой размер, а также постоянно получать антрактные сигналы от матрикса, поддерживающие состояние невозможности роста. Такая гиперадгезия может предотвращать апоптоз сенесцентных клеток и способствовать их длительному

выживанию в ткани, что объясняет их накопление с возрастом.

Важным следствием этого является то, что AP2A1 представляет собой перспективную мишень для вмешательства в процессы старения. Если подавление AP2A1 приводит к ослаблению адгезии и частичному омоложению клеток, то в теории блокаторы AP2A1 могли бы использоваться как сеностатическое средство. В отличие от сенолитиков, которые убивают старые клетки, сеностатик, нацеленный на AP2A1 [20], мог бы возвращать клеткам более молодой фенотип, снижая воспалительную секрецию и другие вредные эффекты сенесцентных клеток *in situ*. Этот подход потенциально мягче, ведь он не устраняет клетки полностью (что важно, например, для тканей, где сенесцентные клетки могут выполнять структурную роль), а реабилитирует их функции. Кроме того, AP2A1 как маркер может помочь избирательно распознавать стареющие клетки. Например, разработка визуализирующих агентов или наносредств, специфично связывающихся с AP2A1, могла бы позволить адресно доставлять лекарства именно в сенесцентные клетки.

Однако имеются и существенные ограничения, и риски. AP2A1 – это ключевой компонент клатринового эндоцитоза, процесса, необходимого практически всем клеткам для поглощения рецепторов, питательных веществ, передачи сигналов. Полное ингибирование AP2A1 в организме может вызвать нежелательные эффекты, например нарушение эндоцитоза факторов роста или иммунных рецепторов в здоровых клетках. Более того, AP2A1 экспрессируется повсеместно (например, в нервной системе, где участвует в обратном захвате синаптических везикул) [9]. Поэтому подходы должны быть избирательными – например, локальная доставка ингибиторов AP2A1 в определённые ткани или временная кратковременная модуляция. Возможно, стоит искать узконаправленные эффекторные связи AP2A1, специфичные для сенесцентных клеток. К примеру, если AP2A1 при старении взаимодействует с интегрином  $\beta 1$  особым образом, можно разработать средство, нарушающее именно комплекс AP2A1-интегрин  $\beta 1$ , не влияя на остальные функции комплекса AP-2. Такой таргет может быть более селективным и безопасным.

Перспективным направлением исследований является взаимодействие AP2A1 с сигнальными путями сенесценции. Пока что показано, что AP2A1 действует «механически» – через цитоскелет и адгезию. Неизвестно, вовлечён ли он напрямую в регуляцию экспрессии генов старения или секреции SASP (сенесцентного секреторного фенотипа). Будущие работы могли бы выяснить, влияет ли изменение AP2A1 на секрецию воспалительных цитокинов стареющими клетками, на их метаболизм, функционирование митохондрий и т. д. Также важно изучить, что регулирует экспрессию самого AP2A1 при старении. Вероятно, существуют транскрипци-

онные факторы или микроРНК, которые включаются при стрессе и повышают уровень AP2A1. Например, интегрин-зависимые сигналы (через FAK, ROS) теоретически могли бы усиливать транскрипцию гена *AP2A1* – это интересная гипотеза, которую стоит проверить.

С точки зрения приложений, необходимы исследования *in vivo*. Пока что эффект омоложения от выключения AP2A1 показан на клеточных культурах. Следующий шаг – испытание в организме. Например, в генетических моделях мышей с индуцируемым отключением AP2A1 в старом возрасте можно проверить, улучшится ли функция тканей, снизится ли воспаление и продлится ли жизнь. Уже есть намёки, что таргетирование интегриновых путей улучшает состояние стареющих тканей [2], а AP2A1 находится как раз «выше» по цепочке, контролируя доступность интегринов. Потенциально, комбинация умеренного ингибирования AP2A1 с существующими методами (например, с сенолитическими препаратами или с факторами, стимулирующими деление клеток) может дать синергетический эффект в борьбе со старением.

Нельзя не учитывать и вклад других групп: параллельно с открытием роли AP2A1, активно развивается направление изучения микроокружения стареющих клеток и механических свойств. Например, известен феномен отвердения внеклеточного матрикса вокруг сенесцентных клеток, изменения в составе коллагена, активация TGF- $\beta$  – всё это сопряжено с интегриновыми сигналами [14, 16]. Поэтому AP2A1 вписывается в общую картину: стареющая клетка не только внутренне изменена, но и перестраивает связи с окружением. Наш обзор подчёркивает, что, вмешиваясь в эти связи (через модификацию AP2A1-интегринового модуля), можно добиться омолаживающего эффекта.

Перспективы разработки методов борьбы со старением, исходя из рассмотренных данных, включают: 1) поиск малых молекул или пептидов, ингибирующих функцию AP2A1 избирательно в сенесцентных клетках; 2) генетические стратегии – например, доставка siRNA/shRNA к AP2A1 в определённые стареющие клетки (технологии целевой доставки на основе наночастиц, антител к маркерам сенесцентных клеток и т. п.); 3) комбинацию терапии, нацеленной на адгезивный аппарат (AP2A1/integrin), с другими антивозрастными вмешательствами – антиоксидантами, теломеразными активаторами, устраняющими факторами SASP, для комплексного омоложения клеток и тканей. Важным направлением останется безопасность таких подходов: необходимо добиться, чтобы омоложение клеток не приводило к онкогенным эффектам (возобновление деления старых клеток несёт риск трансформации). Предстоит выяснить, смогут ли «реjuvenализированные» таким образом клетки вновь начать пролиферировать или же они остаются в неразмножающемся состоянии, но с улучшенными функциями.

Ответы на эти вопросы определяют, можно ли будет безопасно применять AP2A1-таргетированную терапию у пожилых пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белок AP2A1 выявлен как новый ключевой регулятор процессов клеточного старения и омоложения. Его экспрессия существенно повышается в сенесцентных клетках, где он перераспределяется в составе актиновых стресс-волокон и способствует усилению клеточной адгезии через взаимодействие с интегрином  $\beta 1$ . Это позволяет стареющей клетке поддерживать увеличенный размер и блокаду клеточного цикла. Экспериментально показано, что снижение AP2A1 приводит к ослаблению признаков старения и частичному «омоложению» клеток, тогда как избыточный AP2A1, наоборот, ускоряет наступление сенесценции. Таким образом, AP2A1 выполняет роль своеобразного переключателя между молодым и старым состоянием клеток. Данные других исследований согласуются с этой картиной: механизмы адгезии и интегриновые сигнальные пути действительно являются важными модуляторами клеточной сенесценции.

Практические выводы заключаются в том, что AP2A1 может служить перспективной мишенью для антивозрастных вмешательств. Его ингибирование или модуляция способны уменьшить вредное влияние сенесцентных клеток на ткани, либо путём их функционального омоложения, либо облегчая их удаление. Кроме того, AP2A1 сам по себе может стать биомаркером старения – например, для диагностики степени «изношенности» клеточных популяций или для адресной доставки лекарств.

Однако прежде, чем переводить эти находки в клинические приложения, необходимы дальнейшие исследования. В частности, важно подтвердить роль AP2A1 *in vivo*: происходит ли схожая регуляция в организмах, и можно ли безопасно воспроизвести омоложение клеток через AP2A1 без негативных побочных эффектов. Также требуется выяснить молекулярные механизмы, через которые AP2A1 контролирует сенесценцию: связаны ли они только с механикой клетки или затрагивают генную регуляцию.

Тем не менее, открытие роли AP2A1 уже сейчас расширяет наше понимание клеточного старения. Оно демонстрирует, что помимо классических путей (повреждение ДНК, теломерное укорочение, сигналы p16/p21) большое значение имеют изменения в клеточном каркасе и окружении. Сенесцентная клетка – это не только «выключенная» отсутствием деления клетка, но и активно перестроенная единица ткани. Регулируя эту перестройку через такие факторы, как AP2A1, наука приближается к возможности управлять старением на клеточном уровне. В будущем это может привести к созданию новых технологий продления здоровой жизни, где стареющие клетки либо восстанавливаются, либо устраняются.

ются более щадящими и контролируемыми способами. По мере накопления знаний о AP2A1 и сходных молекулах-модуляторах мы получаем всё более целостную картину старения клетки – а вместе с ней и реальные шансы вмешаться в этот процесс на благо здоровья и долголетия человека.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Calcinotto A., Alimonti A. Aging tumour cells to cure cancer: “Pro-senescence” therapy for cancer. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14367. <https://doi.org/10.57187/smw.2017.14367>
2. Shin E.Y., Park J.H., You S.T., Lee C.S., Won S.Y., Park J.J., et al. Integrin-mediated adhesions in regulation of cellular senescence. *Sci Adv*. 2020; 6(19): eaay3909. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay3909>
3. Childs B.G., Gluscevic M., Baker D.J., Laberge R.M., Marquess D., Dananberg J., et al. Senescent cells: An emerging target for diseases of ageing. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16(10): 718-735. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.116>
4. Dam D.H.M., Jelsma S.A., Yu J.M., Liu H., Kong B., Paller A.S. Flotillin and AP2A1/2 promote IGF-1 receptor association with clathrin and internalization in primary human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2020; 140(9): 1743-1752. e4. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.01.015>
5. Cho K.A., Ryu S.J., Oh Y.S., Park J.H., Lee J.W., Kim H.P., et al. Morphological adjustment of senescent cells by modulating caveolin-1 status. *J Biol Chem*. 2004; 279(40): 42270-42278. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402352200>
6. Wolfson M., Budovsky A., Tacutu R., Fraifeld V. The signaling hubs at the crossroad of longevity and age-related disease networks. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009; 41(3): 516-520. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.026>
7. Chantachotikul P., Liu S., Furukawa K., Deguchi S. AP2A1 modulates cell states between senescence and rejuvenation. *Cell Signal*. 2025; 127: 111616. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.111616>
8. A newly discovered mechanism rejuvenates aging cells. ResOU. URL: [https://resou.osaka-u.ac.jp/en/research/2025/20250207\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/en/research/2025/20250207_1) [date of access: 19.02.2025].
9. PubChem. Ap2a1 – adaptor-related protein complex 2, alpha 1 subunit (house mouse). URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/Ap2a1/mouse> [date of access: 19.02.2025].
10. Chantachotikul P., Liu S., Furukawa K., Deguchi S. AP2A1 is upregulated upon replicative senescence of human fibroblasts to strengthen focal adhesions via integrin  $\beta 1$  translocation along stress fibers. *bioRxiv*. 2023.08.19.553998; <https://doi.org/10.1101/2023.08.19.553998>
11. Geissler S., Textor M., Kühnisch J., Könnig D., Klein O., Ode A., et al. Functional comparison of chronological and *in vitro* aging: Differential role of the cytoskeleton and mitochondria in mesenchymal stromal cells. *PLoS One*. 2012; 7(12): e52700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052700>
12. Kenific C.M., Wittmann T., Debnath J. Autophagy in adhesion and migration. *J Cell Sci*. 2016; 129(20): 3685-3693. <https://doi.org/10.1242/jcs.188490>
13. Borghesan M., O’Loughlen A. Integrins in senescence and aging. *Cell Cycle*. 2017; 16(10): 909-910. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1316573>
14. Jun J.-I., Lau L.F. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat Cell Biol*. 2010; 12(7): 676-685. <https://doi.org/10.1038/ncb2070>
15. Wang C., Zhao D., Shah S.Z.A., Yang W., Li C., Yang L. Proteome analysis of potential synaptic vesicle cycle biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(7): 5177-5191. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0029-6>
16. Rapisarda V., Borghesan M., Miguela V., Encheva V., Snijders A.P., Lujambio A., et al. Integrin beta 3 regulates cellular senescence by activating the TGF- $\beta$  pathway. *Cell Rep*. 2017; 18(10): 2480-2493. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.012>
17. Mulder G.D., Vande Berg J.S. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002; 92(1): 34-37. <https://doi.org/10.7547/87507315-92-1-34>
18. Telgenhoff D., Shroet B. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing. *Cell Death Differ*. 2005; 12(7): 695-698. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401632>
19. Kassianidou E., Kumar S. A biomechanical perspective on stress fiber structure and function. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2015; 1853(11 Pt B): 3065-3074. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.04.006>
20. Vacurova E., Vlachova E., Stursa J., Bohacova K., Havrlantova T., Skop V., et al. Targeting mitochondrial integrity as a new senolytic strategy. *Aging Dis*. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.1100>

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

### Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

### Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

### Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Информация об авторах**

**Воробьев Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

**Щербатых Андрей Викторович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

**Малов Сергей Игоревич** – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>

**Леявин Кирилл Борисович** – д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

**Тухиев Артур Русланович** – аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

**Для переписки**

**Воробьев Владимир Анатольевич**, [denecer@yandex.ru](mailto:denecer@yandex.ru)

Получена 10.04.2025  
Принята 17.04.2025  
Опубликована 10.06.2025

**Information about the authors**

**Vladimir A. Vorobev** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

**Andrey V. Scherbatykh** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

**Sergey I. Malov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>

**Kirill B. Lelyavin** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Disaster Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

**Artur R. Tukhiev** – Postgraduate of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

**Corresponding author**

**Vladimir A. Vorobev**, [denecer@yandex.ru](mailto:denecer@yandex.ru)

Received 10.04.2025  
Accepted 17.04.2025  
Published 10.06.2025



<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-22-31>



## МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Воробьев В.А.<sup>1</sup>, Щербатых А.В.<sup>1</sup>, Лелявин К.Б.<sup>2</sup>, Тухиев А.Р.<sup>1</sup>, Су-Янз К.М.<sup>1</sup>,  
Сырова А.И.<sup>1</sup>, Сырова А.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Метастазы в органы зрения при раке предстательной железы встречаются крайне редко – менее 1 % всех опухолей орбиты, но имеют важное клиническое значение. Они сопровождаются болевым синдромом, нарушением зрения и, как правило, свидетельствуют о системном прогрессировании болезни.

**Цель.** Провести анализ современной литературы по вопросам клинической картины, диагностики, лечения и прогноза при офтальмологических метастазах рака предстательной железы.

**Результаты.** Основные симптомы включают экзофтальм, снижение остроты зрения, диплопию и боль в орбите. Наиболее частыми локализациями являются орбитальные ткани и хориоидея. Диагностика требует высокой онконастороженности и включает магнитно-резонансную томографию орбит, позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию с PSMA, офтальмоскопию и биопсию. Повышение уровня простат-специфического антигена в сочетании с типичной офтальмологической симптоматикой служит ключевым диагностическим признаком. Лечение носит паллиативный характер: применяются андроген-депривационная терапия, химиотерапия и локальная лучевая терапия. В ряде случаев возможна частичная или полная регрессия метастазов, особенно при своевременно начатом лечении. Однако медиана выживаемости после выявления глазных метастазов обычно не превышает 7–24 месяцев.

**Заключение.** Метастатическое поражение глаз при раке предстательной железы – маркер тяжёлого течения заболевания. Ранняя диагностика и мультидисциплинарный подход к лечению позволяют снизить выраженность симптомов и повысить качество жизни. Необходимо накопление клинических данных и поиск новых терапевтических подходов для оптимизации ведения пациентов с этим редким осложнением.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, метастазы в глаз, офтальмологические метастазы, хориоидальные метастазы, орбитальные метастазы, ПЭТ/КТ с PSMA, андроген-депривационная терапия, паллиативная терапия

**Для цитирования:** Воробьев В.А., Щербатых А.В., Лелявин К.Б., Тухиев А.Р., Су-Янз К.М., Сырова А.И., Сырова А.И. Метастатическое поражение органов зрения при раке предстательной железы. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 22-31. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-22-31>

## UVEAL METASTASIS FROM PROSTATE CANCER

Vladimir A. Vorobev <sup>1</sup>, Andrey V. Shcherbatykh <sup>1</sup>, Kirill B. Lelyavin <sup>2</sup>, Artur R. Tukhiev <sup>1</sup>,  
Kirill M. Su-Yanz <sup>1</sup>, Asiya I. Syrova <sup>1</sup>, Amina I. Syrova <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Ocular metastases from prostate cancer are extremely rare, accounting for less than 1 % of all orbital tumors. Despite their rarity, these lesions are clinically significant due to the risk of vision loss and pain, and they often indicate advanced systemic disease.

**Aim.** To review the current literature on the clinical features, diagnostic methods, treatment strategies, and prognosis of ocular metastases from prostate cancer.

**Results.** Common manifestations include proptosis, visual acuity decline, diplopia, and orbital pain. Metastases typically involve the orbit or choroid. Diagnosis requires a high degree of clinical suspicion and includes orbital magnetic resonance imaging, PSMA positron emission tomography/computed tomography, ophthalmoscopy, and histopathological confirmation via biopsy. Elevated prostate-specific antigen levels with ocular symptoms strongly suggest metastatic prostate cancer. Treatment is mainly palliative and involves systemic androgen deprivation therapy, chemotherapy, and local radiotherapy. In some cases, regression of ocular lesions and symptom relief can be achieved, particularly if therapy is initiated early. Nevertheless, the median survival after diagnosis of ocular metastases is generally limited to 7–24 months.

**Conclusion.** Ocular involvement in prostate cancer represents a rare but serious metastatic manifestation. Early detection and a multidisciplinary therapeutic approach are essential to reduce symptom burden and improve quality of life. Further research and accumulation of clinical data are necessary to develop optimal management strategies for this uncommon complication.

**Key words:** prostate cancer, ocular metastases, choroidal metastases, orbital metastases, PSMA-PET/CT, androgen deprivation therapy, palliative care

**For citation:** Vorobev V.A., Shcherbatykh A.V., Lelyavin K.B., Tukhiev A.R., Su-Yanz K.M., Syrova A.I., Syrova A.I. Uveal metastasis from prostate cancer. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 22-31. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-22-31>



## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространённых злокачественных новообразований у мужчин, занимающее второе место по частоте и являющееся второй ведущей причиной смерти от рака среди мужчин [1, 2]. Прогноз существенно различается в зависимости от стадии: при локализованном РПЖ 5-летняя выживаемость превышает 99 %, тогда как при метастатическом – около 30 % [1]. Метастазирование при РПЖ происходит по лимфогенным, гематогенным, перинеуральным путям, а также посредством прямой инвазии соседних структур [3]. Наиболее часто поражаются кости скелета (особенно осевой скелет) – по разным данным, до 80 % случаев метастатического РПЖ сопровождаются костными метастазами. Также относительно часто наблюдаются метастазы в регионарные лимфоузлы, реже – во внутренние органы (печень, лёгкие, надпочечники) [3, 4].

Метастатическое поражение органов зрения при РПЖ встречается крайне редко. В общей структуре всех опухолей орбиты метастазы составляют около 6–15 % случаев [4, 5]. При этом преобладающими первичными очагами, дающими метастазы в глаз, являются рак молочной железы и лёгкого. На долю же рака простаты приходится менее 1 % всех опухолей орбиты [6] и порядка 3–10 % среди метастатических опухолей орбитальной локализации [7], что подчёркивает сравнительную редкость данного явления. Тем не менее, учитывая высокую распространённость РПЖ, клиницистам следует помнить о возможности подобных метастазов. Описаны случаи, когда именно офтальмологические симптомы становятся первым проявлением рака простаты у пациента [8]. По оценкам, у приблизительно 20 % пациентов метастазирование в орбиту может быть первым признаком скрытого системного злокачественного процесса [9]. Выявление метастаза в органы зрения обычно свидетельствует о диссеминированной форме заболевания – как правило, у таких пациентов уже имеются и другие отдалённые очаги.

Механизмы, по которым опухолевые клетки простаты достигают органов зрения, до конца не изучены. Скорее всего, основным путём является гематогенная диссеминация, учитывая богатое кровоснабжение сосудистой оболочки глаза и орбитальных тканей [5]. Существует гипотеза о двух возможных маршрутах распространения: первый – через лёгочные капилляры с последующим артериальным эмболическим заносом опухолевых клеток в ткани глаза, второй – через паравертебральное венозное сплетение (сплетение Батсона) минуя лёгкие [7]. Последний путь объясняет нередкое поражение костей черепа (особенно затылочной кости) при РПЖ за счёт ретроградного венозного тока [10]. Помимо кровеносного русла, не исключаются и другие механизмы: перинеуральная инвазия по ходу черепных нервов, прямая инвазия в орбиту при распространении

по продольным синусам черепа, однако эти пути реализуются крайне редко. Редкость метастазов в органы зрения при столь распространённом раке позволяет предполагать наличие специфических молекулярных и других факторов микроокружения, ограничивающих органотропность клеток РПЖ. На сегодняшний день единых рекомендаций по диагностике и лечению подобной локализации метастазов не разработано из-за малого числа наблюдений [1].

## ЦЕЛЬ ДАННОГО ОБЗОРА

Настоящий обзор посвящён анализу современной литературы по указанной проблеме, с акцентом на клинические проявления, диагностику, лечение и прогноз при метастатическом поражении глаза от рака простаты.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки обзора проведён целенаправленный поиск литературы за период 2013–2025 гг. в международных и российских научных базах данных.

Основные этапы поиска и отбора литературы включали:

- **Базы данных:** PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Российская Научная Электронная Библиотека (eLibrary) и Google Scholar для выявления рецензируемых статей. Дополнительно просматривались ссылки в найденных источниках (snowball search).

- **Ключевые слова:** на английском языке – «*prostate cancer*», «*ocular metastasis*», «*orbital metastasis*», «*choroidal metastasis*», «*uveal metastasis*», «*metastatic prostate carcinoma eye*»; на русском языке – «рак предстательной железы», «метастазы», «орбита», «глаз», «хориоидея», «метастатическое поражение органа зрения». Использовались логические операторы AND/OR для комбинации терминов.

- **Критерии отбора:** включались полнотекстовые статьи, опубликованные в рецензируемых журналах (оригинальные исследования, клинические случаи, обзоры литературы, метаанализы) на русском или английском языках, посвящённые метастазированию РПЖ в структуры глаза (орбиту, глазное яблоко, зрительный нерв и др.). Основной упор сделан на публикации за последние 12 лет, однако для контекста рассмотрены и классические работы прошлых лет.

- **Критерии исключения:** не рассматривались тезисы конференций, нерцензуемые материалы, а также единичные сообщения без достаточного описания клиники или выводов. Отсеивались работы, касающиеся метастазов других опухолей в глаза, если они не содержали данных о РПЖ.

- **Анализ данных:** из отобранных источников извлекались сведения об эпидемиологии и меха-

низмах метастазирования РПЖ в глаз, клинических проявлениях, диагностических методах, подходах к лечению и исходах. Для систематизации информации использовались рубрики обзора (результаты сгруппированы по темам: клинические проявления, диагностика, лечение, прогноз). В обзор включены в общей сложности более двадцати наиболее релевантных источников, соответствующих критериям.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинические проявления

Метастатические очаги РПЖ в органах зрения могут локализоваться в различных структурах: орбита (поражение орбитальных мягких тканей и костных стенок), хориоидея (сосудистая оболочка глаза, часть увеального тракта), реже сетчатка, радужка или зрительный нерв/зрительный канал. Клиническая картина зависит от локализации очага, однако ряд симптомов встречается наиболее часто. К типичным проявлениям относятся:

1. Экзофтальм (проптоз) – выпячивание глазного яблока вперёд, обычно одностороннее. Часто сопровождается ограничением подвижности глаза из-за объёмного образования в орбите [10].
2. Снижение остроты зрения: возникает вследствие компрессии зрительного нерва, поражения хориоидеи (при вовлечении макулярной области) или отслойки сетчатки на фоне субретинальной жидкости [11].
3. Диплопия (двойное зрение): обусловлена нарушением координации движений глаз при поражении экстраокулярных мышц или их иннервации [6].
4. Боль в глазу или орбитальной области: нередко тупая, распирающая; связана с давлением опухоли на структуры орбиты или растяжением оболочек глаза. Иногда боль отсутствует, и экзофтальм безболезненный [6].
5. Отёк и опущение век: могут наблюдаться вследствие застойных явлений или инфильтрации век.
6. Другие признаки: реже отмечаются отслойка сетчатки и фотопсии при хориоидальном очаге, появление видимого объёмного образования на глазном яблоке или в орбите, симптомы увеита (так называемый синдром маскировщика), вторичная глаукома при повышении внутриглазного давления, птоз. В отдельных случаях метастаз может проявиться как невоспалительный односторонний конъюнктивит или симулировать орбитальный целлюлит, что затрудняет раннюю диагностику [2].

Следует подчеркнуть, что первые проявления часто неспецифичны. У многих пациентов симптомы нарастают постепенно и могут имитировать доброкачественные офтальмопатии, например, эндокринную офтальмопатию (как при тиреотоксикозе) или орбитальный псевдоопухолевый процесс [10]. Например, в клинической серии из 8 случаев ме-

тастозов РПЖ в орбиту наиболее частыми жалобами были выпячивание глаза, боль, двоение в глазах и опущение века [6, 12]. Иногда снижение зрения может долго отсутствовать, если опухоль не затрагивает непосредственно зрительный нерв или макулу [6]. В ряде случаев именно офтальмологические симптомы заставляют пациента впервые обратиться за медицинской помощью, что приводит к последующей диагностике ранее не выявленного рака простаты [8]. Так, по данным обзора 24 описанных случаев хориоидальных метастазов РПЖ, у 8 пациентов (≈33 %) поражение глаза было первым признаком заболевания. Таким образом, клиницисты (особенно офтальмологи) должны сохранять онкологическую настороженность у пожилых мужчин с атипичной офтальмологической симптоматикой.

### Диагностика

При подозрении на внутриглазную метастаз проводят полное обследование органа зрения: визометрию (оценка остроты зрения), периметрию, офтальмоскопию глазного дна, биомикроскопию. Метастатические очаги в хориоидеи обычно выглядят как желтоватые плоские субретинальные образования, часто сопровождаются отслойкой сетчатки или выпотом под сетчатку [13]. При локализации в радужке или цилиарном теле опухоль может представлять собой желтоватый узелок на периферии радужки либо быть трудно различимой без специальных методов. Орбитальные метастазы при осмотре могут проявляться ограничением подвижности глазного яблока, проптозом, пальпируемой массой за веком. Обязателен нейроофтальмологический осмотр для оценки функции зрительного нерва (острота зрения, поля зрения, реакция зрачков).

Золотым стандартом для оценки орбитальных поражений является магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга. МРТ позволяет детально визуализировать мягкотканые массы, их распространение в орбите и возможную интракраниальную экспансию [14]. При метастазах РПЖ на МРТ обычно выявляются изо- или гипointенсивные на T1 и гиперинтенсивные на T2 участки, с контрастным усилением; часто отмечается поражение склеры или оболочек зрительного нерва. Компьютерная томография (КТ) дополняет картину, особенно для оценки поражения костных структур орбиты и черепа [14]. На КТ метастаз РПЖ может выглядеть как склеротическое или смешанное поражение кости (учитывая остеобластический характер метастазов простаты) либо как мягкотканый компонент в орбите [7]. В некоторых случаях метастазы локализуются преимущественно экстракранально (вне мышечного конуса) – около 50 % случаев, реже интракранально (30 %) или комбинированно [6, 15]; чаще занимают латеральный и верхний квадранты орбиты. Для визуализации собственно внутриглазных очагов (например, в хориоидеи) информативна ультразвуковая биомикроскопия (ультразвуковое

В-сканирование), показывающая солидное образование в толщине сосудистой оболочки [16].

Поскольку метастаз в глаз нередко позволяет заподозрить невыявленный РПЖ, важнейшим шагом является определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) в крови. Значительное повышение ПСА (часто до сотен нг/мл) при наличии характерной офтальмологической картины практически подтверждает диагноз метастатического поражения простаты [8]. Так, в описанном случае хориоидального метастаза у ранее здорового 73-летнего мужчины уровень ПСА составил 541 нг/мл, что указало на простату как вероятный первичный очаг [8]. Для верификации диагноза выполняется биопсия: при хориоидальных очагах возможно проведение тонкоигльной аспирационной биопсии через склеру, при орбитальных – трепанобиопсия или эксцизионное удаление доступной части опухоли. Гистологическое исследование выявляет аденокарциному, иммуногистохимически положительную на простатический специфический антиген (PSA) и другие маркеры простаты [7]. В одном случае орбитального метастаза для подтверждения диагноза потребовалось иммуноокрашивание на PSA, цитокератины и др., где только PSA оказался положительным, указывая на простатическое происхождение опухоли [7].

Для оценки распространённости заболевания проводится позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/компьютерная томография (КТ). Стандартом является ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, однако для рака простаты более чувствительным методом считается ПЭТ/КТ с галлием-68 PSMA [14]. В литературе описано применение ПЭТ: например, у упомянутого пациента с хориоидальным метастазом ПЭТ выявила множественные очаги повышенного захвата в костях, лимфоузлах и простате [8], что помогло подтвердить первичную опухоль и отдалённые метастазы. Также КТ органов грудной клетки может выявить одномоментные метастазы в лёгкие. Таким образом, диагностика метастатического поражения глаза требует одновременной работы офтальмологов и онкологов: выявление самой опухоли в глазу, подтверждение её простатического происхождения и поиск других метастатических очагов. Важную роль играет онконастороженность: у пациента с известным метастатическим РПЖ появление офтальмологических симптомов должно сразу наводить на мысль о возможном новом метастазе, тогда как у офтальмолога – мысль об исключении скрытой онкопатологии при атипичной клинике [6].

### Лечение

Появление метастаза РПЖ в органах зрения свидетельствует о системном прогрессировании заболевания, поэтому лечение носит паллиативный характер и направлено на контроль местных симптомов и системной онкологии. Терапия должна проводиться мультидисциплинарно с участием офтальмо-

логов, онкологов, радиотерапевтов и др. [17]. Основные подходы к лечению включают системную гормональную терапию, лучевое воздействие на очаг и симптоматические меры.

*Андроген-депривационная терапия (АДТ).* Поскольку абсолютное большинство метастазов РПЖ гормончувствительны, первоочередным шагом является подавление синтеза тестостерона. Если у пациента ранее не проводилась гормональная терапия, назначение АДТ (например, аналогов антагониста лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) или антиандроенов) способно привести к регрессии метастатических очагов, в том числе в глазу [8]. В обзоре T. Matsuo et al. (2021) отмечено, что у пациентов, у которых хориоидальный метастаз был первым проявлением РПЖ, применение гормонального лечения приводило к быстрому уменьшению опухоли – вплоть до полного плоского рубца хориоидеи в течение месяца [8]. Так, инъекция дегареликса привела к полному исчезновению хориоидального поражения уже через 4 недели. Поэтому при выявлении офтальмологических метастазов у гормончувствительных больных немедленное начало АДТ зачастую эффективно. В дальнейшем таким пациентам проводится либо хирургическая кастрация, либо поддержание длительной медикаментозной депривации.

При распространённом РПЖ все пациенты получают *системную терапию*. В случае кастрационной резистентности (прогрессирования на фоне сниженного тестостерона) используются новые гормональные препараты – энзалутамид, абиратерон, апалутамид и др. В литературе описан случай, когда после успешного начального лечения хориоидального метастаза гормонами, через 3 года произошёл биохимический рецидив (рост ПСА), и появились множественные костные метастазы; назначение антиандроенов (бикалутамид с последующей сменой на энзалутамид и абиратерон) позволило вновь добиться неопределяемого уровня ПСА и предотвратить рецидив офтальмологического поражения на протяжении почти 7 лет наблюдения [8]. Стандартной химиотерапией РПЖ является доцетаксел, который также может применяться параллельно с гормонотерапией при висцеральных метастазах; в ряде описанных случаев пациентам с орбитальными метастазами дополнительно проводили курсы химиотерапии [6], хотя специфического влияния на глазные очаги химиопрепараты не оказывают.

*Лучевая терапия* является основным методом локального контроля симптомов при метастазах в глазу. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) применяется наиболее широко – как доступный и эффективный способ. Стандартная доза облучения орбиты составляет ~20–40 Гр, фракционированно за 1–2 недели [18]. По данным разных авторов, облучение приводит к улучшению местных симптомов (уменьшению экзофтальма, боли, восстановлению зрения) примерно у 60–80 % пациентов. На-



пример, среди случаев, когда хориоидальный метастаз возник у пациента уже на фоне гормональной терапии (то есть опухоль менее чувствительна к гормонам), у 11 из 13 пациентов удалось добиться частичной или полной регрессии глазных поражений с помощью наружного облучения, ещё у 2 пациентов – с помощью брахитерапии эписклеральными пластинами [8].

*Стереотаксическая радиотерапия (SRT/SRS)* представляет современный подход, при котором высокие дозы излучения точно фокусируются на мишени с минимальным повреждением окружающих тканей. SRS позволяет сократить курс лечения до 1–3 сеансов, улучшая качество жизни, однако такая технология доступна не во всех центрах. При небольших хориоидальных метастазах возможно применение локальной брахитерапии – радиоактивных аппликаторов (например, с рутением-106), устанавливаемых на склеру над очагом, что эффективно уничтожает опухоль в глазу при минимальном системном воздействии [17, 19].

*Оперативное вмешательство* при метастазах РПЖ в глаз применяется ограниченно. Хирургическая декомпрессия орбиты или паллиативная энуклеация глазного яблока может рассматриваться в случаях некупируемой боли, выраженного давления на глаз или угрозы язвы роговицы при крайнем экзофтальме. Однако такие ситуации редки; обычно до этого не доходит благодаря эффективности лучевой и гормональной терапии [17]. Хирургический метод чаще используется с диагностической целью (биопсия образования) в ситуациях, когда диагноз неясен и пациент ранее не обследован по поводу рака.

Суммируя представленную информацию, при обнаружении метастаза РПЖ в органах зрения базовой является системная терапия (начало или коррекция гормональной терапии, при необходимости с химио- или таргетными препаратами) для контроля самого рака простаты. Одновременно проводится локальное лечение – чаще всего облучение – для уменьшения опухоли в глазу и облегчения симптомов. Такой комплексный подход позволяет достичь частичного или полного регресса офтальмологической симптоматики у большинства пациентов, хотя радикальное излечение, как правило, недостижимо ввиду распространённости заболевания.

### Прогноз

Появление офтальмологических метастазов – неблагоприятный прогностический признак при раке простаты. В доступных сообщениях прослеживается тенденция к сокращению выживаемости после развития данной локализации метастазов. По данным обзора 45 случаев метастазов РПЖ в область зрительного канала и орбиту, около половины пациентов скончались от прогрессирования болезни; медиана времени от диагностики глазного метастаза до смерти составила 22 месяца [1]. В другом ис-

точнике указывается, что медиана выживаемости после постановки диагноза орбитального метастаза составляет менее одного года [2]. В ретроспективной серии африканских пациентов все больные с метастазами в орбиту имели уже распространённый запущенный рак, и даже на фоне лечения исход был неблагоприятным. Таким образом, прогноз при метастатическом поражении глаза определяется тяжестью системного заболевания. Даже при агрессивном лечении общая выживаемость обычно ограничена несколькими годами. Тем не менее, встречаются отдельные случаи относительно длительной выживаемости: например, описан пациент, проживший почти 7 лет после выявления хориоидального метастаза за счёт комбинированной терапии новой гормональной линией [8]. В литературе также упоминается случай развития хориоидальных метастазов спустя 14 лет от начала болезни у пациента, долго получавшего современную терапию (абиратерон) [8], что свидетельствует о том, что с продлением жизни пациентов благодаря новым препаратам могут возникать и поздние нетипичные метастазы.

В целом же наличие метастазов в органах зрения указывает на биологически агрессивное течение РПЖ. Эти пациенты требуют особенно тщательного наблюдения и поддержки. Прогноз в плане сохранения зрения зависит от своевременности вмешательства: при лечении возможно частично восстановить или сохранить зрение на поражённом глазу, хотя полная потеря зрения на стороне поражения не исключена, особенно при вовлечении зрительного нерва или длительно нелеченном отслоении сетчатки. Качественная паллиативная помощь, в том числе симптоматическое лечение (обезболивание, местные кортикостероиды при отёке, призматические линзы для коррекции диплопии и т. д.), способствуют улучшению качества оставшегося времени жизни.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатическое поражение органов зрения при раке простаты представляет собой сложную для диагностики и лечения ситуацию, встречающуюся относительно редко. В последние годы наблюдается увеличение числа описанных случаев, что может быть связано как с улучшением методов визуализации (позволяющих обнаруживать мелкие метастазы), так и с возросшей выживаемостью больных РПЖ на фоне современной терапии, дающей возможность опухоли распространиться в необычные локусы. Интересно отметить, что изменение скрининговых программ привело к росту доли случаев РПЖ, выявляемых уже на поздних стадиях: например, в США после 2012 г. (отмена поголовного PSA-скрининга) частота диагностирования отдалённых метастазов при первичном обращении увеличилась с 4 до 8 % [1]. Этот общий тренд может обуславливать и некоторое увеличение встречаемости та-

ких редких проявлений, как метастазы в глаз. Кроме того, повышенная онконастороженность офтальмологов способствует тому, что случаи офтальмологических метастазов стали чаще распознаваться и попадать в литературу, тогда как ранее они могли оставаться недиагностированными или ошибочно трактоваться как другие болезни (например, доброкачественные опухоли орбиты).

Анализ литературных данных показывает, что поражение глаз возможно как на поздних этапах уже известного метастатического РПЖ (чаще), так и как первая манифестация болезни (реже, но клинически крайне важно). Если метастаз в глаз является первым проявлением, то обычно у пациента до этого не было диагноза рака – такие случаи часто наблюдаются у пожилых мужчин, которые не проходили скрининг PSA. Для них характерны довольно агрессивные опухоли: так, в описанном случае 80-летнего пациента с орбитальным метастазом спустя 9 месяцев после радикальной простатэктомии, исходная опухоль имела высокий балл Глисона 9 и PSA 500 нг/мл [6]. Появление метастаза вскоре после локального лечения свидетельствует о том, что болезнь изначально была системной. Роль офтальмолога при таких сценариях трудно переоценить – именно он может первым заподозрить злокачественную природу офтальмопатологии и направить пациента на дообследование. С другой стороны, если офтальмологический метастаз возникает у пациента с уже диагностированным РПЖ, особенно получавшим гормональную терапию, это указывает на развитие кастрационно-резистентного типа опухоли, способного метастазировать в необычные места. Подобные случаи сигнализируют об исчерпании эффективности первой линии терапии и необходимости смены или интенсификации лечения.

Сравнение наблюдений позволяет выделить некоторые закономерности. Клиническая презентация орбитальных метастазов простаты, в целом, схожа с таковой при метастазах других солидных опухолей (молочной железы, лёгкого и др.) [13]. Для всех характерны признаки объёмного процесса в орбите (экзофтальм, ограничения движений глаза, отёчность) и/или внутриглазного – при хориоидальных очагах (снижение зрения, отслойка сетчатки). Специфических только для простаты офтальмологических симптомов не выявляется. Замечено, что метастазы РПЖ часто дают остеобластическое поражение костей орбиты [6], что может проявляться на рентгенологических снимках как склероз стенок орбиты или плотные узлы. Интересно, что описаны «остеопетрозоподобные» метастазы в орбиту, вызывающие диффузное утолщение костей и сужение глазничной полости [2]. Диагностические трудности возникают из-за редкости патологии: часто первоначально пациентов лечат от более частых заболеваний (например, от орбитального целлюлита антибиотиками или от тиреоидной офтальмопатии стероидными препаратами) [2], и лишь при отсутствии эффекта

и прогрессировании симптомов выполняется биопсия, подтверждающая метастаз. Такой путь «путём исключения» приводит к задержке начала правильного лечения. Поэтому знание о том, что у 6–15 % пациентов с опухолями орбиты это могут быть именно метастазы [6], и о том, что рак простаты хоть и редко, но даёт такую локализацию, должно побуждать включать данный диагноз в дифференциальный ряд с самого начала.

Лечение и ведение пациентов с глазными метастазами РПЖ пока не стандартизировано, но на основании обзора случаев можно предложить алгоритм. Если пациент ранее не лечен гормонально – немедленно начинать АДТ, что зачастую приводит к значительному регрессу метастаза [8]. При гормонорефрактерности – акцент на локальное лечение (облучение) для контроля симптомов и смена системной терапии (новые антиандрогены, химиотерапия). Важна мультимодальность: одновременное воздействие на системный процесс и локальное лечение глаза дают наилучшие результаты по улучшению зрения и качества жизни. Стоит отметить, что хирургическое удаление метастаза чаще всего не требуется – в отличие от первичных опухолей глаза, где применяют энуклеацию или резекцию, здесь достаточно менее инвазивных методов. Хирурги привлекаются в основном для биопсии, без которой сложно подтвердить диагноз и подобрать оптимальную терапию.

Все имеющиеся сведения о метастазах простаты в орган зрения основаны на сериях случаев и отдельных наблюдениях [1, 20]. Рандомизированных исследований, конечно, нет, и маловероятно, что они появятся ввиду редкости патологии. Не ясно, существуют ли молекулярные особенности опухоли, предрасполагающие к метастазированию в глаза – например, определённые изменения в адгезивных молекулах, хемокиновых рецепторах или микросреде орбиты. Пока можно лишь предполагать наличие таких факторов [2]. Также остаётся открытым вопрос, влияет ли агрессивное локальное лечение на общую выживаемость или лишь облегчает симптомы. Судя по ухудшению прогноза после появления таких метастазов, главное усилие должно быть направлено на системный контроль заболевания. Ещё одна проблема – ранняя диагностика: нужно ли скрининговать пациентов с известным метастатическим РПЖ на предмет офтальмологических очагов? В настоящее время это не практикуется из-за низкой частоты – обследование проводят только при появлении симптомов. Однако при распространённом РПЖ, особенно с высоким исходным PSA и агрессивной гистологией, целесообразно информировать пациента о необходимости немедленно сообщать о любых новых зрительных симптомах.

В ходе обзора выявлено, что общий прогноз неблагоприятный, но своевременное лечение способно существенно улучшить качество жизни, уменьшить боль, сохранить зрение на определённое время.



Обнадёживает, что в отдельных случаях современные препараты позволяют сдерживать болезнь достаточно долго, даруя годы жизни даже после появления столь тяжёлого проявления [8]. Тем не менее, практически все авторы сходятся во мнении о необходимости новых эффективных подходов. В частности, обсуждается возможность применения таргетных методов, например, радиолигандной терапии с лигандами к PSMA для воздействия на метастатические клетки, куда бы они ни попали – но таких данных пока нет. Перспективным направлением научных исследований является изучение механизмов органотропности рака простаты: почему при одинаково распространённом процессе у одних пациентов возникают метастазы в глаза, а у других – нет. Ответ на этот вопрос мог бы открыть новые цели для лечения и профилактики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатическое поражение органов зрения (орбиты и структур глаза) при раке предстательной железы – редкое, но клинически значимое осложнение, указывающее на далеко зашедшее заболевание. За последнее десятилетие в литературе накоплено порядка нескольких десятков описанных случаев, что позволило лучше охарактеризовать данную патологию. Чаще всего подобные метастазы проявляются прогрессирующим экзофтальмом, болевым синдромом, снижением зрения или двоением в глазах. Диагностика требует высокой онконастороженности: у пожилого мужчины с такими симптомами необходимо исключать метастаз рака, даже при отсутствии ранее установленного диагноза РПЖ. Современные методы визуализации (МРТ орбиты, ПЭТ/КТ) и морфологической верификации (биопсия с иммуногистохимией) позволяют достоверно подтвердить простатический генез опухоли. Лечение носит комплексный характер – сочетание системной андроген-депривационной или химиогормональной терапии с локальным облучением – и направлено на максимальное продление жизни пациента и облегчение офтальмологических проявлений. Несмотря на проводимые мероприятия, прогноз остаётся серьёзным: медиана выживаемости после выявления метастаза в глаз не превышает 1–2 лет, что отражает общую агрессивность заболевания на данной стадии. Тем не менее, своевременное распознавание и начало лечения позволяют существенно улучшить качество жизни, а в отдельных случаях – сохранить зрение. В практике офтальмологов и онкологов важно помнить о возможности подобных метастазов и при выявлении – вести пациента совместно, в рамках мультидисциплинарной команды.

Необходимо дальнейшее накопление клинических наблюдений и исследований по данному вопросу. Перспективы включают разработку более целенаправленных методов терапии (например, использова-

ние молекулярных мишеней, специфичных для метастатических клеток в глазу) и изучение биологических основ метастазирования рака простаты в необычные органы. Глубокое понимание этих процессов могло бы улучшить профилактику и лечение подобных состояний в будущем. Пока же опыт ведения таких пациентов основывается на ограниченных данных, и каждый новый случай, описанный в литературе, вносит ценный вклад в копилку знаний о метастатическом поражении органов зрения при раке простаты.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kelkar N., Findakly D., Wang J. Metastatic prostate cancer to the optic canal: A large-cohort analysis. *Cureus*. 2023; 15(10): e46598. <https://doi.org/10.7759/cureus.46598>
2. Oladeji A.A., Jatto J., Ntekim A.I., Edijana B.O. Prostate cancer with orbital metastasis. *J Med Case Rep Case Series*. 2024; 5(11). <https://doi.org/10.38207/JMCRCS/2024/SEP051104109>
3. Palmisciano P., Ferini G., Ogasawara C., Wahood W., Bin Alamer O., Gupta A.D., et al. Orbital metastases: A systematic review of clinical characteristics, management strategies, and treatment outcomes. *Cancers (Basel)*. 2021; 14(1): 94. <https://doi.org/10.3390/cancers14010094>
4. Albert D.M., Rubenstein R.A., Scheie H.G. Tumor metastasis to the eye. II. Clinical study in infants and children. *Am J Ophthalmol*. 1967; 4(63): 727-732. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(67\)91298-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(67)91298-6)
5. Kindermann W.R., Shields J.A., Eiferman R.A., Stephens R.F., Hirsch S.E. Metastatic renal cell carcinoma to the eye and adnexae: A report of three cases and review of the literature. *Ophthalmology*. 1981; 88(12): 1347-1350. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(81\)34854-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(81)34854-4)
6. Nabih O., Mtalai N., El Maaloum L., Allali B., El Ketani A. Orbital metastases from prostate adenocarcinoma: Case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022; 76: 103530. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103530>
7. Tun K., Bulut T. Triple orbital metastases from prostate cancer. *Neurol Neurochir Pol*. 2016; 50(5): 392-394. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.06.007>
8. Matsuo T., Tanaka T., Nakamura A., Wada K. Prostate cancer detected by choroidal tumor and complete response to hormonal therapy: Case report and literature review of 24 patients with choroidal metastasis from prostate cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021; 9: 23247096211026471. <https://doi.org/10.1177/23247096211026471>
9. Sthapit P.R., Saiju R. Ocular involvement in metastatic and systemic malignancies is not rare. *Cancer Reports*. 2021; 4(4): e1347. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1347>
10. Sharma G., Wanis M. Unilateral proptosis: A rare presentation of metastatic prostate cancer. *J Surg Case Rep*. 2023; 2023(11): rjad605. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad605>
11. Marinò M., Ionni I., Lanzolla G., Sframeli A., Latrofa F., Rocchi R., et al. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: A long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(4): 401-411. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01141-3>

12. Boldt H.C., Nerad J.A. Orbital metastases from prostate carcinoma. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106(10): 1403-1408. <https://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060140567024>

13. Shields C.L., Shields J.A., Gross N.E., Schwartz G.P., Lally S.E. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997; 104(8): 1265-1276. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30148-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30148-1)

14. Solnik M., Paduszyńska N., Czarnecka A.M., Synoradzki K.J., Yousef Y.A., Chorągiewicz T., et al. Imaging of uveal melanoma – current standard and methods in development. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(13): 3147. <https://doi.org/10.3390/cancers14133147>

15. Char D.H. *Tumors of the eye and ocular adnexa*. 1<sup>st</sup> ed. Pmpha USA Ltd; 2001: 476.

16. Blasi M.A., Maceroni M., Caputo C.G., Sammarco M.G., Scupola A., Lenkowicz J., et al. Clinical and ultrasonographic features of choroidal metastases based on primary cancer site: Long-term experience in a single center. *PLoS One*. 2021; 16(3): e0249210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249210>

17. Martin V., Cuenca X., Lopez S., Albertini A.F., Lang P., Simon J.M., et al. Iris metastasis from prostate carcinoma: A case report and review of the literature. *Cancer Radiother*. 2015; 19(5): 331-333. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.12.008>

18. Ermoian R.P., Kalina R.E., Yu E.Y., Parvathaneni U. Ocular prostate cancer metastasis treated with external beam radiation. *Retin Cases Brief Rep*. 2011; 5(4): 306-308. <https://doi.org/10.1097/ICB.0b013e3181f66ad2>

19. Haack L., Krug D., Domschikowski J., Wittenstein O., Rodler S., Nuhn P., et al. Associations of dose to the urethra and long-term patient-reported outcomes after radiotherapy with EBRT and HDR brachytherapy boost for prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2025; 51: 100918. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2025.100918>

20. De Potter P., Shields C.L., Shields J.A., Tardio D.J. Uveal metastasis from prostate carcinoma. *Cancer*. 1993; 71(9): 2791-2796. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930501\)71:9<2791::aid-cnrcr2820710917>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930501)71:9<2791::aid-cnrcr2820710917>3.0.co;2-y)

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

#### Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

#### Информация об авторах

**Воробьев Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

**Щербатых Андрей Викторович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

**Лебявин Кирилл Борисович** – д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

**Тухиев Артур Русланович** – аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

**Су-Янз Кирилл Максимович** – студент 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9143-916X>

#### Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

#### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

#### Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

#### Information about the authors

**Vladimir A. Vorobev** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

**Andrey V. Shcherbatykh** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

**Kirill B. Lelyavin** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Disaster Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

**Artur R. Tukhiev** – Postgraduate, the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

**Kirill M. Su-Yanz** – Student, Faculty of General Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9143-916X>

**Сырова Асия Исмаровна** – студентка 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0616-3257>

**Сырова Амина Исмаровна** – студентка 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9400-1738>

**Для переписки**

Воробьев Владимир Анатольевич, [denecer@yandex.ru](mailto:denecer@yandex.ru)

Получена 17.03.2025  
Принята 17.04.2025  
Опубликована 10.06.2025

**Asiya I. Syrova** – Student, Faculty of General Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0616-3257>

**Amina I. Syrova** – Student, Faculty of General Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9400-1738>

**Corresponding author**

Vladimir A. Vorobev, [denecer@yandex.ru](mailto:denecer@yandex.ru)

Received 17.03.2025  
Accepted 17.04.2025  
Published 10.06.2025

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-32-52>



## КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД, ПАТОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА

Гуцол Л.О.<sup>1</sup>, Егорова И.Э.<sup>1</sup>, Семинский И.Ж.<sup>1</sup>, Гузовская Е.В.<sup>1</sup>, Серебренникова С.Н.<sup>1</sup>,  
Дмитриева Л.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Система гемостаза – сложный многоуровневый механизм, который, с одной стороны, ограничивает потерю крови при повреждении сосуда, с другой – поддерживает кровь в жидком состоянии, предотвращая избыточное образование тромбов. Реализуется при участии клеток крови, эндотелиоцитов и других клеток, а также несколькими последовательно и взаимоактивируемыми ферментными системами. Выделяют два вида гемостаза – первичный и вторичный. В результате активации первичного гемостаза образуется тромбоцитарный тромб, вторичного – фибриновый сгусток. Нарушения гемостаза приводят или к кровотечениям, или к тромбозу, что является одной из частых причин заболеваемости и смертности в мире.

**Цель работы.** Рассмотреть современные представления о механизмах формирования фибринового сгустка в норме и в патологии; описать скрининговые тесты для определения патологии коагуляционного гемостаза.

**Результаты.** В обзоре рассмотрена последовательность активации факторов коагуляционного гемостаза с позиции каскадно-матричной теории. Отдельно приведены описание и характеристика большинства участников процесса коагуляционного гемостаза. Описаны наиболее распространённые причины, механизмы и проявления гипо- и гиперкоагуляции. Описаны основные скрининговые тесты анализа состояния коагуляционного гемостаза.

**Заключение.** Согласно клеточной модели, гемостаз реализуется в четыре перекрывающихся фазы (инициация, усиление, распространение и терминация) и осуществляется на различных клеточных поверхностях. В частности, коагуляция инициируется тканевым фактором, экспрессированным на мембранах некоторых клеток, усиливается и распространяется на фосфолипидной поверхности полностью активированных тромбоцитов. Гемостаз включает в себя сложные биохимические механизмы и взаимодействия между сосудистым эндотелием, факторами свёртывания крови и клеточными (в основном тромбоцитами) компонентами крови.

**Ключевые слова:** коагуляционный гемостаз, факторы свёртывания, клеточная теория гемостаза, скрининговые методы оценки коагуляционного гемостаза

**Для цитирования:** Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Дмитриева Л.А. Коагуляционный гемостаз: современный взгляд, патология, диагностика. Байкальский медицинский журнал. 2025; 4(2): 32-52. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-32-52>

## COAGULATION HEMOSTASIS: MODERN VIEW, PATHOLOGY, DIAGNOSTICS

Lyudmila O. Gutsol<sup>1</sup>, Irina E. Egorova<sup>1</sup>, Igor Zh. Seminsky<sup>1</sup>, Evgeniya V. Guzovskaya<sup>1</sup>,  
Svetlana N. Serebrennikova<sup>1</sup>, Lyudmila A. Dmitrieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Hemostasis system is a complex multi-level mechanism that, on the one hand, limits blood loss when a vessel is damaged, and on the other hand, maintains the blood in a liquid state, preventing excessive thrombus formation. It is implemented with the participation of blood cells, endothelial cells and other cells, as well as by several sequentially and mutually activated enzyme systems. There are two types of hemostasis – primary and secondary. Activation of primary hemostasis causes formation of a platelet thrombus, secondary hemostasis – formation of a fibrin clot. Hemostasis disorders lead to either bleeding or thrombosis, which is one of the common causes of morbidity and mortality in the world.

**The aim of the work.** To consider modern concepts of the mechanisms of fibrin clot formation in normal and pathological conditions; to describe screening tests for determining the pathology of coagulation hemostasis.

**Results.** The review considers the sequence of activation of coagulation hemostasis factors from the standpoint of the cascade-matrix theory. The description and characteristics of most participants in the process of coagulation hemostasis are given. The most common causes, mechanisms and manifestations of hypo- and hypercoagulation are described. The main screening tests for the analysis of the state of coagulation hemostasis are presented.

**Conclusion.** According to the cellular model, hemostasis is realized in four overlapping phases (initiation, amplification, spreading and termination) and is carried out on various cell surfaces. In particular, coagulation is initiated by tissue factor expressed on the membranes of some cells, amplifies and spreads on the phospholipid surface of fully activated platelets. Hemostasis includes complex biochemical mechanisms and interactions between vascular endothelium, blood coagulation factors and cellular (mainly platelets) blood components.

**Key words:** *coagulation hemostasis, coagulation factors, cellular theory of hemostasis, screening methods for assessing coagulation hemostasis*

**For citation:** Gutsol L.O., Egorova I.E., Seminsky I.Zh., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Dmitrieva L.A. Coagulation hemostasis: Modern view, pathology, diagnostics. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 32-52. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-32-52>



## ВВЕДЕНИЕ

Способность организма контролировать кровопотерю после повреждения сосудов имеет важное значение для выживания организма и обеспечивается системой гемостаза, задачей которой является формирование тромба с последующим его лизисом.

Таким образом, гемостаз – это совокупность морфофункциональных механизмов, которая обеспечивает:

- быструю остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов – тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз (свёртывающая система);
- удаление тромба, растворение фибрина и восстановление кровотока после восстановления повреждённой стенки сосуда (фибринолиз);
- поддержание жидкого состояния крови внутри сосудов (антикоагулянтная система).

Как для коагуляции, так и для поддержания жидкого состояния крови требуются многочисленные факторы (белковой и небелковой природы), составляющие систему гемостаза (табл. 1). Синтез белковых факторов осуществляется в гепатоцитах, мегакариоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах и моноцитах [1, 2].

Система свёртывания состоит из ферментов, неферментативных белковых кофакторов и ингибиторов свёртывания, скоординированная работа которых приводит к формированию фермента тромбина, обеспечивающего переход фибриногена в фибрин [1, 2].

В процессе активации ферментов каскада коагуляции выделяют три основных механизма: ограни-

ченный протеолиз, взаимодействие с белками-активаторами и взаимодействие с модифицированными клеточными мембранами.

**Активация ограниченным протеолизом.** Все ферменты прокоагулянтного пути являются сериновыми протеазами, синтезируются преимущественно в печени в виде неактивных проферментов и в такой форме циркулируют в крови. В процессе реализации тромбогенного сигнала проферменты (факторы II, VII, IX, X и XI) ограниченным протеолизом превращаются в активные ферменты.

**Активация белками-активаторами.** Тканевой фактор (ТФ), фактор Va, фактор VIIa имеют центры связывания с мембранными фосфолипидами и ферментами VIIa, IXa и Xa. Присоединение к этим ферментам белков-активаторов приводит к конформационной перестройке белковых молекул и повышению их активности.

**Взаимодействие ферментных комплексов с модифицированными клеточными мембранами** происходит с участием ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Процесс образования тромба должен быть ограничен участком повреждения сосудистой стенки. Такое ограничение обеспечивают несколько механизмов и среди них – наличие прокоагулянтных фосфолипидов на поверхности повреждённых клеток и активированных тромбоцитов. Проферменты (II, VII, IX, X) содержат остатки  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты, через которые в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$  связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран. В отсутствие ионов  $\text{Ca}^{2+}$  кровь не свёртывается [1–4].

ТАБЛИЦА 1  
ФАКТОРЫ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

| Факторы                     | Функции                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I – фибриноген              | Фибриноген – большой многокомпонентный белок, является предшественником мономеров (и полимеров) фибрина. Пространственная структура молекулы фибриногена представляет собой центральный Е-домен и два периферических D-домена и фибринопептиды, которые закрывают комплементарные участки в фибриногене, не позволяя ему взаимодействовать с другими молекулами фибриногена и полимеризоваться.<br>Синтез фибриногена не зависит от витамина К, происходит в печени и в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Некоторое количество фибриногена синтезируется в мегакариоцитах и в тромбоцитах. Превращение фибриногена в фибрин происходит под влиянием тромбина. Также фибриноген принимает участие в агрегации тромбоцитов и необходим для репарации тканей. Является белком острой фазы.<br>Синтез фибриногена стимулируется гормонами (инсулин, прогестерон), жирными кислотами и продуктами деградации фибриногена. Уровень фибриногена в плазме повышен у курильщиков, больных сахарным диабетом. С повышением уровня фибриногена увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин уровень фибриногена выше, чем у мужчин, и у них более заметно его увеличение с возрастом. |
| II/IIa – протромбин/тромбин | Протромбин синтезируется в печени при участии витамина К, является предшественником сериновой протеазы – тромбина.<br>Функции тромбина в гемостазе разнообразны:<br>1) в зоне коагуляции тромбин присутствует в высоких концентрациях и способствует тромбообразованию:<br>– превращает фибриноген в фибрин-мономеры;<br>– активирует фактор XIII;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

TABLE 1  
BLOOD COAGULATION FACTORS

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– активирует стадию амплификации (усиления свёртывания крови);</li> <li>– активирует тромбоциты и связывает дегрануляцию тромбоцитов;</li> <li>– в комплексе с тромбомодулином активирует ингибитор фибринолиза TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor);</li> <li>– является хемоаттрактантом для лейкоцитов;</li> </ul> <p>2) вне зоны коагуляции (в области неповреждённого эндотелия) концентрация тромбина небольшая, и он выступает как антикоагулянт, дезагрегант и стимулятор фибринолиза:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– в комплексе с тромбомодулином активирует антикоагулянт протеин С;</li> <li>– стимулирует секрецию из эндотелиальных клеток вазодилататоров (простациклина и оксида азота) и тканевого активатора плазминогена (tPA).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| III – тканевой фактор (ТФ; тканевой тромбопластин) | <p>Представляет собой комплекс, состоящий из белка и фосфатидилсерина. ТФ является компонентом мембран ряда клеток (центральной нервной системы, эпидермиса, эпителия, выстилающего слизистые оболочки органов, лёгких, плаценты; моноциты и макрофаги экспрессируют ТФ после стимуляции воспалительными цитокинами; обнаруживается в атеросклеротических бляшках), в норме не контактирующих с плазмой крови. Белковая часть ТФ (апопротеин III) экспонирована на поверхности этих клеток и связана с фосфатидилсерином плазматических мембран. Появление апопротеина III на поверхности клеток, соприкасающихся с кровью (эндотелиальных и моноцитов), происходит только при определённых условиях: при повреждении сосуда и/или нарушении нормальной асимметрии их плазматических мембран. ТФ не нуждается в протеолитической активации [5].</p> <p>Он подвергается воздействию текущей крови во время травмы или воспаления, связывается с фактором VIIa и инициирует коагуляцию.</p>                                                                                                                                                                                                                                       |
| IV – ионы кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ )             | <p>Участвует в образовании комплексов, входящих в состав теназы и протромбиназы. Необходим для агрегации тромбоцитов, реакции высвобождения, ретракции и стабилизации фибрина.</p> <p>Эффекты ионов <math>\text{Ca}^{2+}</math>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) необходимы для изменения конформации факторов свёртывания, после чего последние способны принимать участие в ферментативных реакциях гемостаза;</li> <li>2) являются связующими мостиками между факторами свёртывания и клеточными мембранами. При этом ионы <math>\text{Ca}^{2+}</math>, с одной стороны, присоединяются к головкам фосфатидилсерина, а с другой – соединяются с остатками <math>\gamma</math>-карбоксиглутаминовой кислоты, которая входит в состав ряда факторов свёртывания крови (V, VIII, IX и др.). За счёт таких кальциевых мостиков происходит первоначальное ориентирование факторов свёртывания крови на фосфолипидной поверхности, и в результате изменения конформации белковых молекул открываются активные центры;</li> <li>3) участвуют в образовании кластеров на мембране активированных тромбоцитов;</li> <li>4) способствуют стабилизации фибринового сгустка;</li> <li>5) активация тромбоцитов.</li> </ol> |
| V/Va – проакцелерин/акцелерин                      | <p>Гликопротеид, который синтезируется гепатоцитами и мегакариоцитами; его синтез не зависит от витамина К. Циркулирует в крови как неактивный кофактор. Активируется тромбином. Является белком-активатором фактора Ха и участвует в превращении протромбина в тромбин в присутствии кальция и фосфолипидов.</p> <p>Фактор Va инактивируется антикоагулянтным комплексом «протеин С + протеин S + <math>\text{Ca}^{2+}</math>».</p> <p>Принимает участие как в коагуляции, так и в антикоагуляции:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– тромбин и фактор Ха, которые образуются в местах повреждения сосуда, преобразуют фактор V в фактор Va;</li> <li>– протеин С, который образуется в неповреждённых сосудах, преобразует фактор V в антикоагулянтный фактор Vac, который стимулирует деградацию фактора VIIIa.</li> </ul> <p>Таким образом, протеолитическая модификация циркулирующего фактора V определяет, будет ли фактор V преобразован в прокоагулянтный фактор Va или в антикоагулянтный фактор Vac.</p>                                                                                                                                                                                                   |
| VII/VIIa – проконвертин/конвертин                  | <p>Является витамин К-зависимым фактором. Синтезируется в печени. Активируется после связывания с ТФ и затем активирует фактор X и, возможно, фактор IX.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| VIII/VIIIa – антигемофильный глобулин А            | <p>Синтезируется в печени, селезёнке, лимфоцитах. Является белком-кофактором в комплексе «фактор IXa – VIIIa – <math>\text{Ca}^{2+}</math> – фосфолипид», который активирует фактор X.</p> <p>После секреции сразу связывается фактором фон Виллебранда (vWF) и циркулирует в комплексе с ним (vWF препятствует разрушению фактора VIII). После активации тромбином фактора VIII данный комплекс разрушается, позволяя фактору vWF участвовать в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов. Инактивируется комплексом «протеин С + протеин S + <math>\text{Ca}^{2+}</math>» (как и фактор Va).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IX/IXa –<br>фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В   | Является витамин К-зависимым ферментом. Синтезируется в печени. Активируется фактором XIa, тромбином и фактором VIIa до фактора IXa, который активирует фактор X.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| X/Xa – фактор<br>Стюарта-Прауэра                           | Является витамин К-зависимым ферментом, образуется в печени, входит в состав протромбиназы и расщепляет протромбин до тромбина.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| XI/XIa –<br>плазменный<br>предшественник<br>тромбопластина | Профермент. Образуется в печени. Активируется преимущественно тромбином и относительно медленно – фактором XIIa до фактора XIa, который активирует фактор IX.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| XII/XIIa –<br>фактор Хагемана                              | Протеаза, которая синтезируется преимущественно в печени.<br>Активируется после контакта с отрицательно заряженными поверхностями (коллагеном, протеогликанами, гликопротеинами (гепарин, гиалуроновая кислота и дерматансульфат), некоторыми воспалительными медиаторами и бактериальными токсинами. Согласно клеточной биологической модели коагуляции, внутренний путь «XIIa – XIa» служит только в качестве петли усиления коагуляции, инициированной внешним путём ТФ. Активирует фактор XI, преобразует плазменный прекалликреин в калликреин, который реципрокно активирует фактор XII и высвобождает брадикинин из высокомолекулярного кининогена.<br>Основной эффект фактора XIIa – инициация фибринолиза путём опосредованной калликреином активации урокиназы. Также XIIa может активировать систему комплемента по классическому пути [2, 6].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| XIII/XIIIa – фибрин-<br>стабилизирующий<br>фактор          | Фибринстабилизирующий фактор относится к семейству ферментов трансглутаминаз. Он синтезируется в печени, фибробластах, мегакариоцитах. В плазме крови большая часть неактивного фактора XIII связана с фибриногеном. Его активация происходит при помощи тромбина путём ограниченного протеолиза из неактивного предшественника. Как и большинство других ферментов, фактор XIIIa выполняет в гемостазе несколько функций:<br>– стабилизирует фибриновый сгусток путём образования ковалентных связей между $\gamma$ -цепями мономеров фибрина;<br>– прикрепляет фибриновый сгусток к фибронектину внеклеточного матрикса;<br>– участвует в связывании $\alpha_2$ -антиплазмина с фибрином, что способствует предотвращению преждевременного лизиса фибринового сгустка;<br>– необходим тромбоцитам для полимеризации актина, миозина и других белков цитоскелета, используемых при ретракции фибринового сгустка.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Прокоагуляционные<br>фосфолипиды                           | Отрицательно заряженные фосфолипиды (в основном фосфатидилсерин) присутствуют на поверхности активированных тромбоцитов, эндотелиальных клеток и клеток других тканей. На внешней стороне плазматической мембраны, контактирующей с кровью, преобладают в основном фосфатидилхолин и сфингомиелин. Молекулы этих фосфолипидов электронейтральны – в них нет преобладания одного из зарядов. Фосфатидилсерин расположен преимущественно во внутреннем слое мембраны. Головка этого фосфолипида несёт два отрицательных заряда и один положительный, т. е. на ней преобладает отрицательный заряд. Инициация свёртывания крови может наступить лишь тогда, когда эти фосфолипиды появятся на наружной поверхности мембраны.<br>Отрицательно заряженные фосфолипиды появляются на мембране разрушающихся клеток, активированных тромбоцитов, на мембране высвобождающихся из тромбоцитов $\alpha$ -гранул. Кроме того, анионные фосфолипиды появляются на микровезикулах апоптозирующих клеток. После увеличения поверхности клеточной мембраны концентрации отрицательно заряженных фосфолипидов в этих местах образуются специальные кластеры – активные зоны, к которыми прикрепляются факторы свёртывания и формируются внешняя и внутренняя теназы и протромбиназа. |
| Тромбостенин                                               | Актомиозин тромбоцитов, обладающий АТФ-азной активностью. Тромбостенин участвует в ретракции сгустка, активации и агрегации тромбоцитов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Фактор<br>Виллебранда<br>(vWF)                             | Гликопротеин плазмы крови. Выделяют две основные функции vWF в гемостазе.<br>В кровотоке vWF связывается и препятствует разрушению фактора VIII. Тромбин расщепляет сайт связывания фактора VIII с vWF, способствуя высвобождению (активации) фактора VIIIa. При реализации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза vWF опосредует адгезию тромбоцитов к повреждённой сосудистой стенке.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

TABLE 1 (continued)

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фибронектин (ФН)                                                 | Гликопротеин, принимает непосредственное участие в клеточных взаимодействиях и играет важную роль в таких процессах, как клеточная адгезия, пролиферация, клеточная подвижность, дифференцировка, опсонизация и апоптоз.<br>У позвоночных животных присутствуют два типа ФН:<br>1) растворимый ФН плазмы (ранее называемый холодонерастворимым глобулином), который вырабатывается в печени гепатоцитами;<br>2) нерастворимый клеточный ФН, который является основным компонентом внеклеточного матрикса. Синтезируется фибробластами, хондроцитами, миоцитами и синовиальными клетками. |
| Теназы                                                           | Внешняя теназа – комплекс «ТФ – VIIa – Ca <sup>2+</sup> » – активирует фактор X в стадию инициации. Внутренняя теназа «IXa – VIIIa – Ca <sup>2+</sup> » активирует образование фактора X в стадию пропагации.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Высокомолекулярный кининоген (ВМК; фактор Фитцджеральда – Флюже) | Образуется во многих тканях. Активируется калликреином. Является кофактором фактора XII, также помогает фиксироваться на повреждённой поверхности прекалликреину и фактору XI. Необходимо иметь в виду, что, согласно новой клеточной теории, эти белки относятся к системе фибринолиза.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Прекалликреин/калликреин, фактор Флетчера                        | Прекалликреин – предшественник калликреина – является сериновой протеазой, действующей на фактор XII и некоторые белки плазмы крови, например, плазминоген. Образуется во многих тканях.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Большинство факторов свёртывания постоянно циркулируют в крови в неактивной форме. Активацию этих факторов инициирует повреждение сосудистой стенки. При повреждении сосуда «включается» каскадный механизм последовательной активации коагуляционных белков с образованием трёх связанных с фосфолипидами клеточной мембраны ферментных комплексов. Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-активатора и ионов Ca<sup>2+</sup>: «VIIa – ТФ – Ca<sup>2+</sup>» (внешняя теназа), «IXa – VIIIa – Ca<sup>2+</sup>» (внутренняя теназа) и «Xa – Va – Ca<sup>2+</sup>» (протромбиназа) [1–3].

Современная каскадно-матричная (клеточная) теория предполагает, что в организме «внешний» и «внутренний» пути не изолированы друг от друга, а представляют собой единую систему, имеющую множество прямых и обратных положительных связей и перекрёстных влияний отдельных факторов друг на друга [1–3].

С учётом данных о локализации и контроле коагуляционных реакций на различных клеточных поверхностях процесс свёртывания крови в настоящее время представляют в виде четырёх перекрывающихся друг друга стадий [1–5].

**1-я стадия – инициация.** На поверхностях клеток, экспрессирующих ТФ (табл. 1), формируется комплекс «ТФ – VIIa – Ca<sup>2+</sup>», приводящий к образованию незначительного стартового количества тромбина.

**2-я стадия – амплификация.** Эта стадия реализуется на поверхностях клеток (таких как активированные тромбоциты), содержащих прокоагулянтные фосфолипиды (табл. 1). Под влиянием стартового тромбина активируются тромбоциты, факторы V, VIII, XI, образуется внутренняя теназа «IXa – VIIIa – Ca<sup>2+</sup>», протромбиназа и тромбин.

**3-я стадия – пропагация.** В эту стадию образуется значительное количество тромбина, способного сформировать сгусток фибрина.

**4-я стадия – терминация.** В эту стадию происходит локализация фибринового сгустка в зоне повреждения. Подробно эта стадия будет рассмотрена в следующей части обзора.

## КОАГУЛЯЦИОННЫЙ КАСКАД

### 1-я стадия – инициация процесса свёртывания крови

В крови все факторы свёртывания, за исключением VII, находятся в неактивном состоянии. Около 1–2 % фактора VII циркулируют в активном состоянии (VIIa), но со слабой ферментативной активностью: конформация не позволяет ему взаимодействовать с плазменными факторами, и он не реагирует с другими факторами системы свёртывания крови. При повреждении сосуда и разрушении клеток нарушается поперечная асимметрия плазматических мембран (см. табл. 1) тромбоцитов и эндотелиоцитов, на их поверхности формируются отрицательно заряженные (тромбогенные) участки и экспонируется апопротеин III ТФ (см. табл. 1). ТФ и внутренняя поверхность клеточной мембраны становятся доступными для плазменных факторов коагуляционного гемостаза. На поверхности ТФ-несущих клеток в месте повреждения сосудистой стенки формируются комплексы «ТФ – VII – Ca<sup>2+</sup>» и «ТФ – VIIa – Ca<sup>2+</sup>» [3].

ТФ является аллостерическим катализатором фактора VII и при соединении с ним активирует его ферментативные свойства. Образовавшийся комплекс «ТФ – VIIa – Ca<sup>2+</sup>» в свою очередь активирует фактор VII, связанный с ТФ. Это приводит к быстро-

му накоплению на месте травмы сосуда высокой концентрации комплекса «ТФ – VIIa –  $\text{Ca}^{2+}$ », играющего главную пусковую роль в каскаде реакций, приводящих к формированию фибринового тромба (рис. 1).

Также комплекс «ТФ – VIIa –  $\text{Ca}^{2+}$ » протеолитически расщепляет небольшое количество факторов X и IX. Затем фактор IXa мигрирует с места образования к тромбоцитам, находящимся в зоне повреждения сосуда, и связывается с их мембраной. Фактор Xa остаётся на поверхности клеток, несущих ТФ, и участвует в образовании двух ферментных комплексов «Xa – Va –  $\text{Ca}^{2+}$ » и «ТФ – VIIa – Xa –  $\text{Ca}^{2+}$ » (см. рис. 1).

1. Некоторое количество фактора Xa активирует кофактор V и образует с ним комплекс. Образовавшийся протромбиназный комплекс «Xa – Va» расщепляет протромбин, что приводит к образованию первых порций тромбина, необходимого для активации

других компонентов системы гемостаза (см. рис. 1). Для превращения фибриногена в фибрин этого количества тромбина пока ещё недостаточно, но он необходим для активации реакций, проходящих в стадию амплификации.

2. Другая часть фактора Xa соединяется с комплексом «VIIa – ТФ –  $\text{Ca}^{2+}$ », и формируется тройной комплекс «VIIa – ТФ – Xa –  $\text{Ca}^{2+}$ », который по механизму положительной обратной связи (ретроградно) стимулирует образование новых порций фактора VIIa. Эта реакция увеличивает скорость активации следующих порций фактора X в  $2 \times 10^7$  раз.

Фактор Xa может диссоциировать от клеток, экспрессирующих ТФ, на мембраны отдаленных неповрежденных клеток. Однако на эндотелии постоянно присутствуют ингибиторы активных факторов коагуляции, в том числе ингибитор пути тканевого фактора (активирует ингибитор фибринолиза), кото-

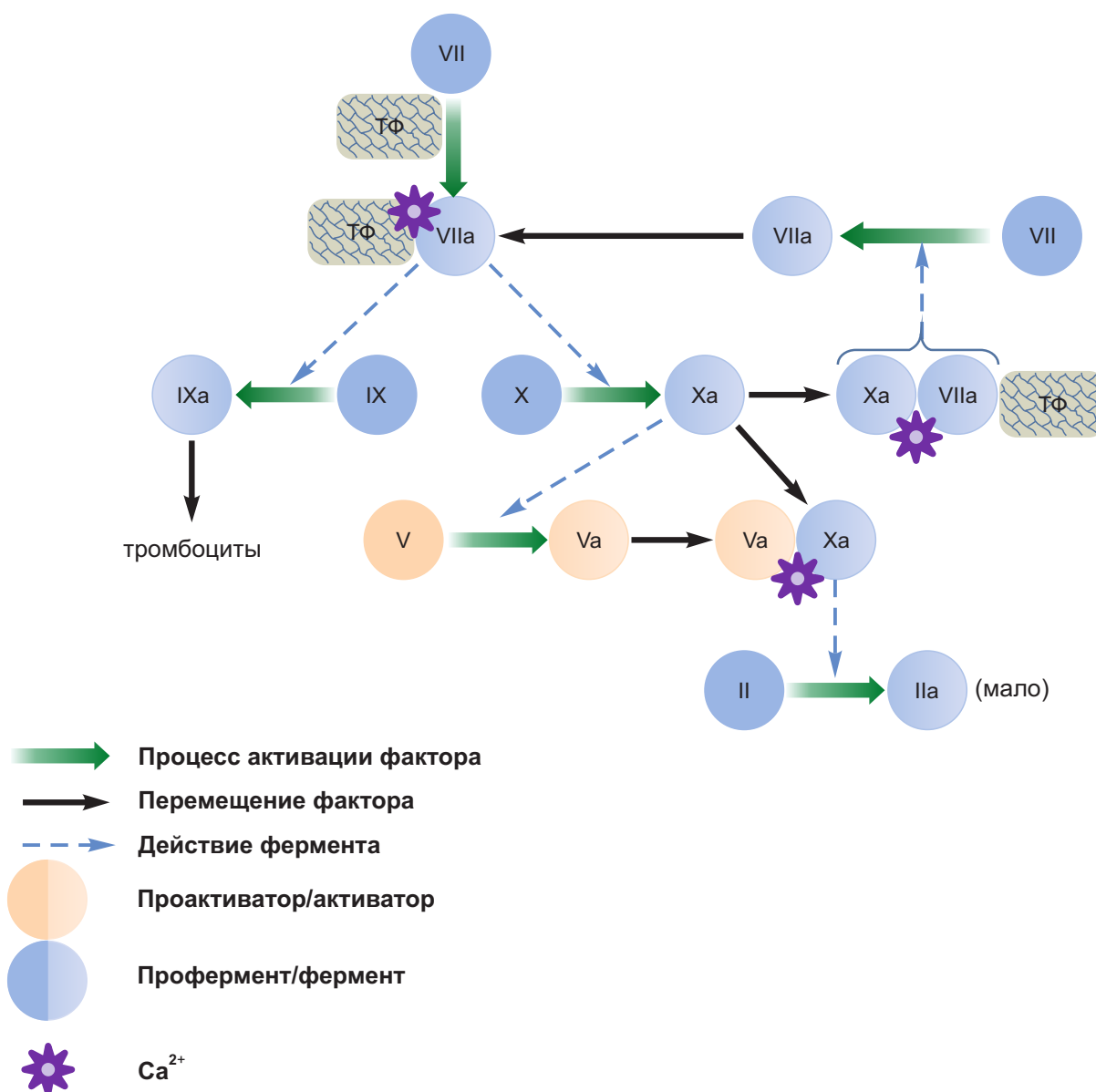


Рис. 1. Схема развития стадии инициации

Fig. 1. Scheme of development of the initiation stage



рые ограничивают эффективность диффундировавшего фактора Ха и других факторов свёртывания. Фактор IXa не является мишенью для ингибитора пути тканевого фактора TFPI (tissue factor pathway inhibitor) и, следовательно, может легче диффундировать к другим поверхностям клеток [1–4].

## 2-я стадия – амплификация (усиление процесса свёртывания крови)

Процессы в эту стадию протекают на поверхности активированных тромбоцитов, имеющих специальные рецепторы для присоединения факторов свёртывания.

Тромбоциты активируются и адгезируют к поверхности повреждённого сосуда под влиянием тромбина (наиболее сильного стимулятора тромбоцитов) и обнажившегося при повреждении сосуда коллагена в субэндотелии. Активация тромбоцитов приводит к перестройке структуры их мембраны с экспозицией фосфатидилсерина, несущего отрицательный заряд, и секреции медиаторов. В плазму крови выделяются серотонин, аденозиндифосфат,

фактор Виллебранда, фибриноген и другие факторы, способствующие процессу свёртывания.

Образовавшийся в первую стадию тромбин активирует расположенные на мембране тромбоцитов кофакторы V и VIII и фермент XI. Активированные факторы VIIa и IXa при участии фосфолипидов и кальция образуют комплекс «IXa – VIIa –  $\text{Ca}^{2+}$ » – внутренняя теназа – и активируют фактор X (рис. 2). Под влиянием внутренней теназы скорость накопления фактора Ха увеличивается в 50–100 раз [1–4].

Таким образом, события второй стадии обеспечивают образование протромбиназного комплекса «Ха – Va –  $\text{Ca}^{2+}$ ».

## 3-я стадия – пропагация (распространение процесса свёртывания крови)

В эту стадию возрастает скорость активирования факторов свёртывания и протромбиназный комплекс производит достаточное количество тромбина для образования фибрина и формирования гемостатического тромба.

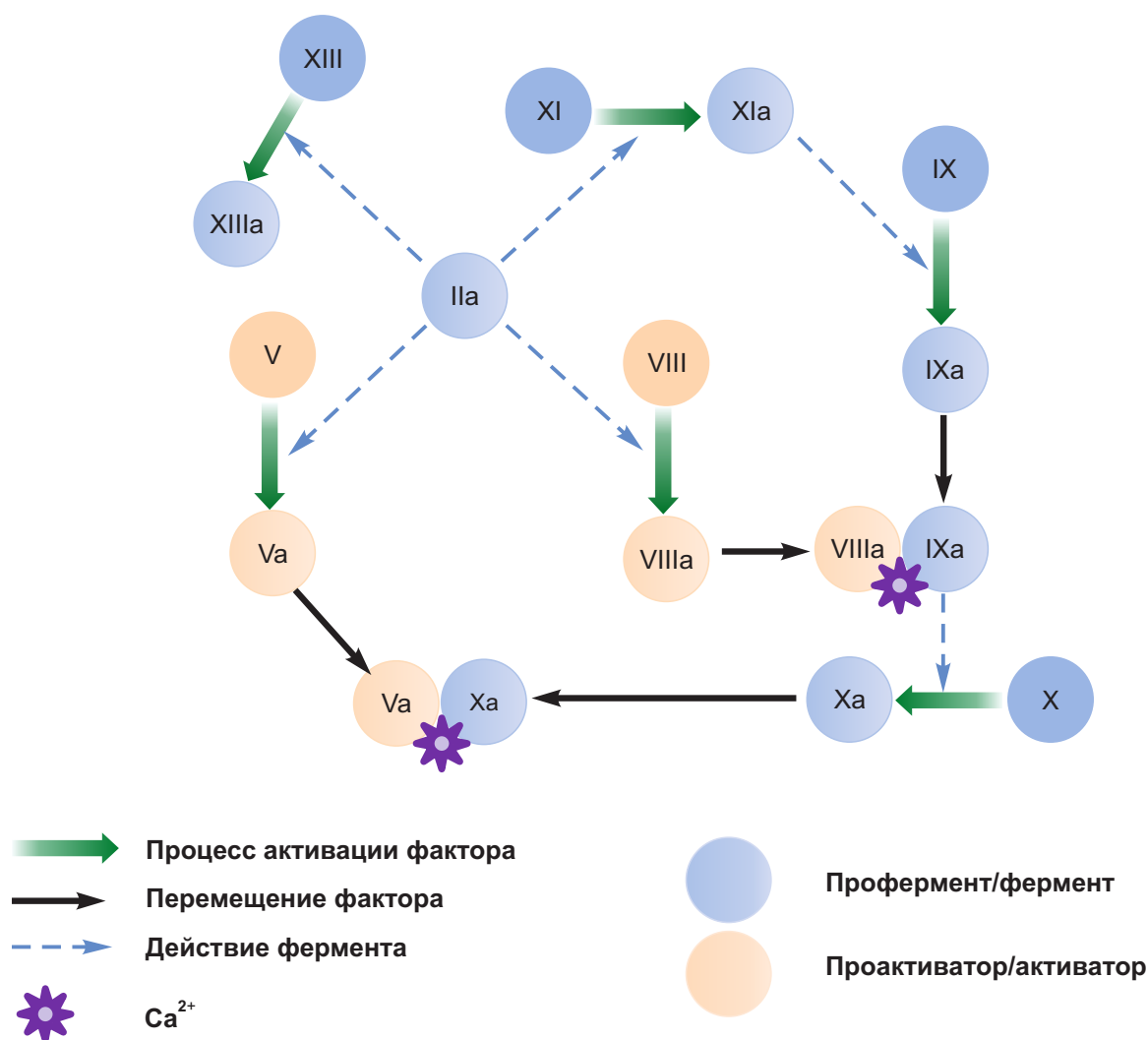


Рис. 2. Схема развития стадии амплификации

Fig. 2. Scheme of development of the amplification stage

Тромбин преобразует фибриноген в фибрин-мономер и активирует фактор XIII (рис. 3). Фактор XIII катализирует образование ковалентных поперечных связей между соседними цепями фибрина и тем самым повышает механическую стабильность фибрина. В результате образуется эластичный полимеризованный фибриновый сгусток.

Также при достаточном количестве тромбин активирует ингибитор фибринолиза TAFI, что даёт время сформироваться плотному гемостатическому тромбу.

### Механизм образования фибринового тромба

В процессе образования фибринового тромба растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин. Тромбин отщепляет фибринопептиды в молекуле фибриногена с образованием растворимых фибрин-мономеров. После этого начинается соединение фибрин-мономеров нековалентными связями с образованием олигомеров и, в конечном итоге, ещё не прочной (растворимой) фибриновой сети (фибрин-полимер) [1–4, 7].

Далее фактор XIII в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$  образует амидные связи между остатками лизина одной молекулы фибрин-полимера и остатками глутамина другой молекулы, чем связывает нити фибрин-полимера друг с другом (рис. 4). Ковалентно сши-

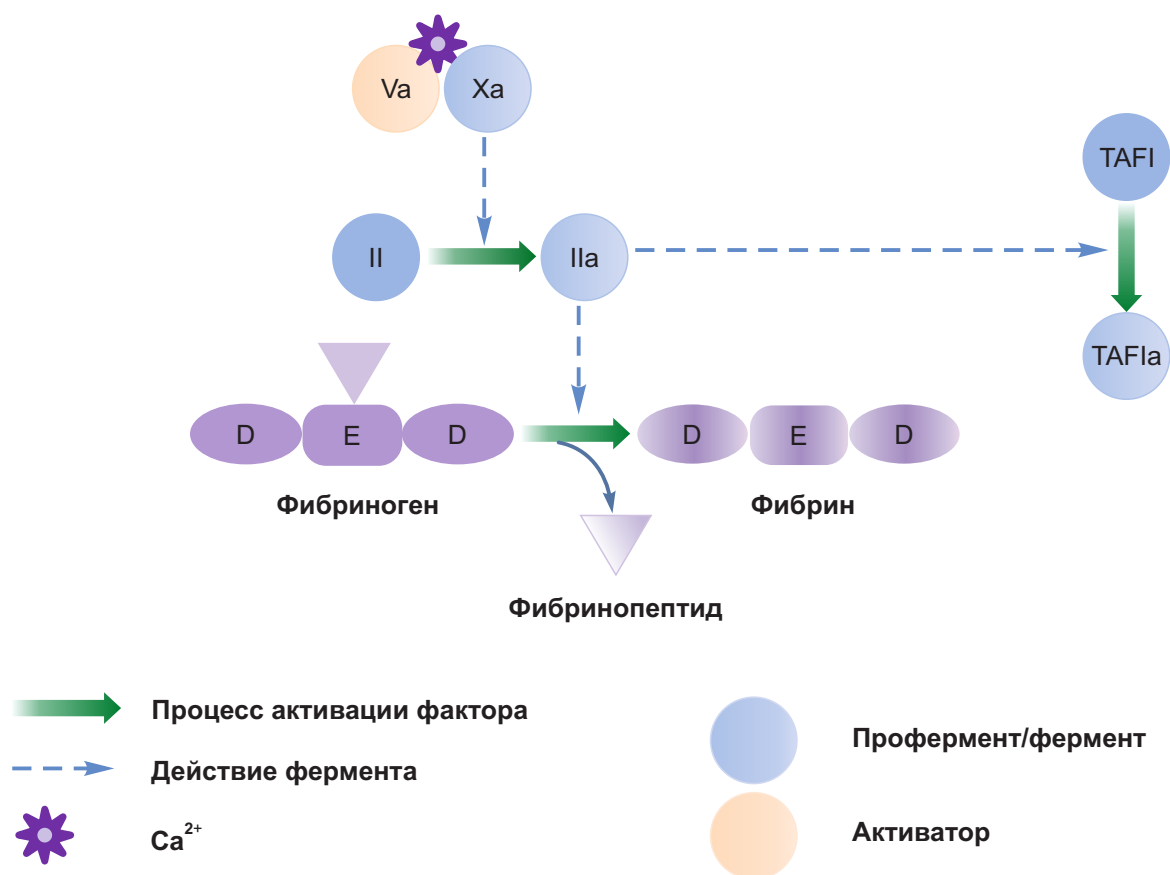
тые между собой нити фибрина образуют прочную трёхмерную сеть, в которую включены тромбоциты, эритроциты и лейкоциты.

Также фактор XIII прикрепляет фибрин к фибронектину (см. табл. 1), прочно связанному с другими молекулами внеклеточного матрикса. В результате тромб прочно прикрепляется к стенке сосуда в области повреждения.

Фибрин через рецепторы GPIIb/IIIa соединяется с активированными тромбоцитами. Из них освобождается тромбостенин и осаждается на нитях фибрина. В результате сокращения тромбостенина происходит ретракция сгустка: сгусток крови уплотняется, из него выдавливается часть сыворотки. Формирование окончательного тромба наступает на 10–15-й минуте после полимеризации фибрина.

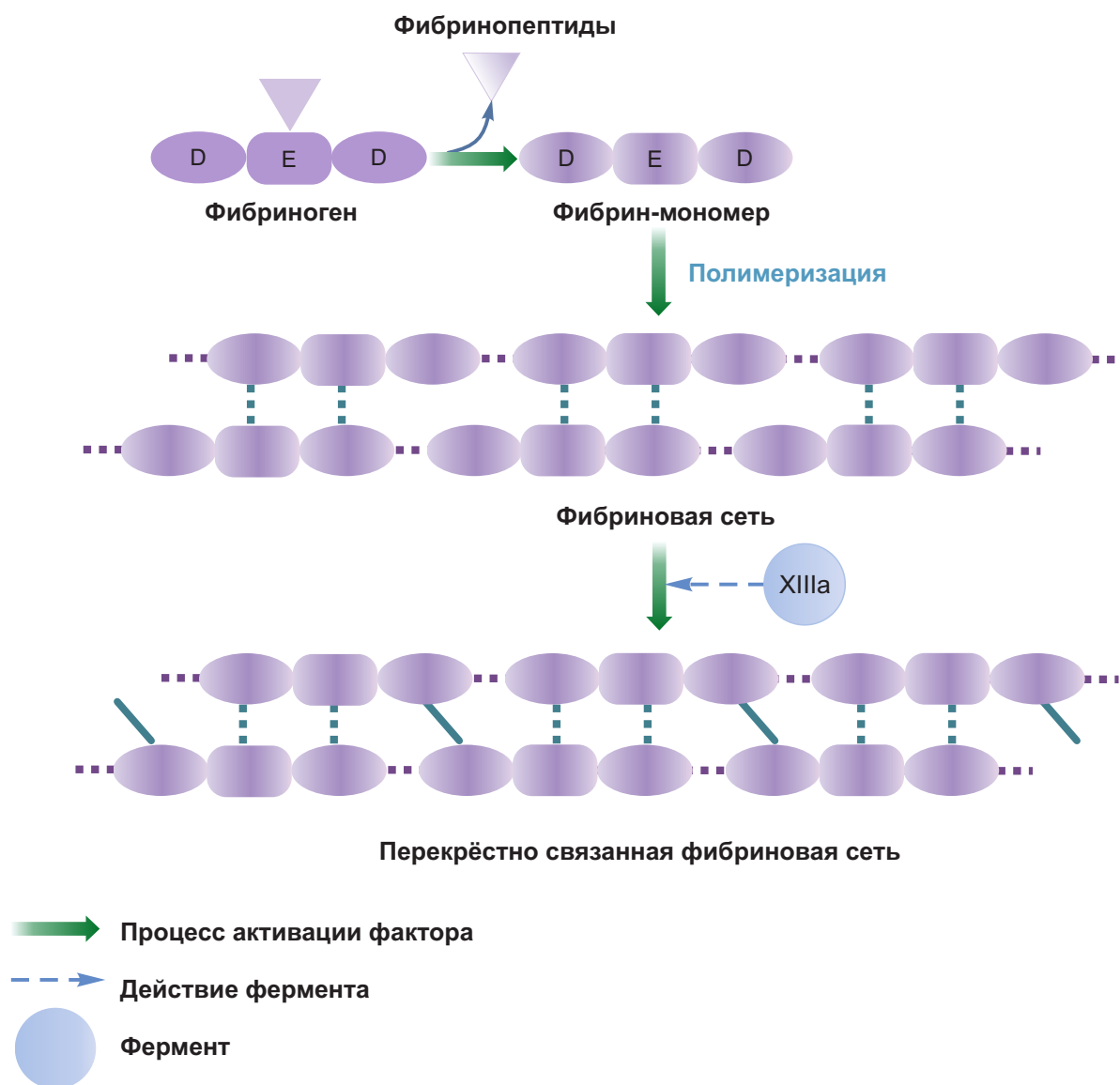
### Краткая схема коагуляционного гемостаза

Для лучшего понимания взаимодействия друг с другом активных факторов свёртывания мы приводим упрощённую схему коагуляционного гемостаза без путей взаимной активации, без указания предшественников ферментов (рис. 5). Все реакции гемостаза развёртываются или на субэндотелии, или (главным образом) на поверхности активированных тромбоцитов, несущих отрицательно заряженные фосфолипиды [2].



**Рис. 3.** Схема развития стадии пропации: TAFI – ингибитор фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)

**Fig. 3.** Scheme of development of the propagation stage: TAFI – thrombin activatable fibrinolysis inhibitor



**Рис. 4.** Схема образования нерастворимой фибриновой сети: пунктирные линии – нековалентные связи; сплошные линии – ковалентные связи

**Fig. 4.** Scheme of formation of insoluble fibrin network: dotted lines – non-covalent bonds; solid lines – covalent bonds

### Современный взгляд на функции фактора XII

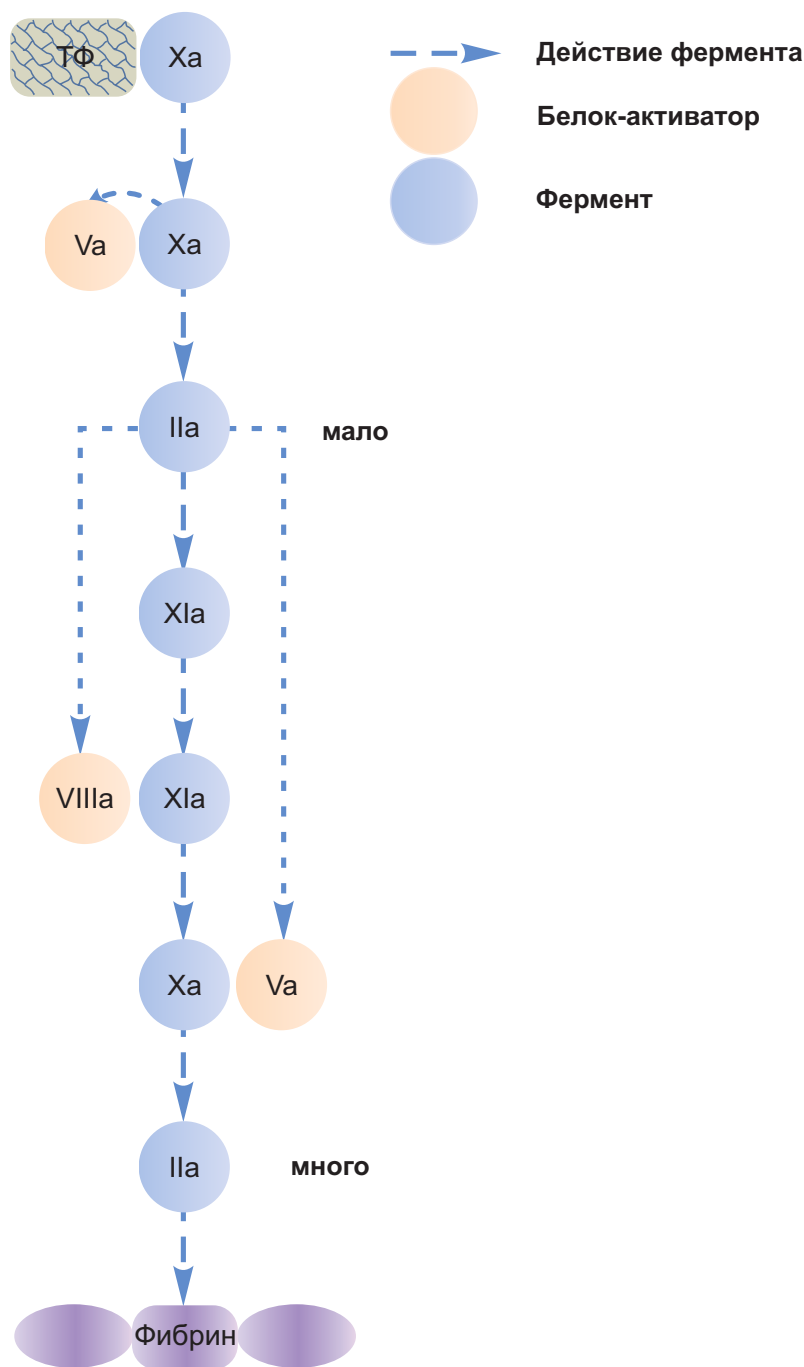
Фактор XII – это сериновая протеаза, которая вырабатывается преимущественно в печени и циркулирует в плазме в виде одноцепочечного зимогена.

Одной из наиболее изученных функций фактора XII является его участие во внутреннем пути свёртывания крови. Однако люди с дефицитом этого фактора редко страдают от нарушений свёртываемости крови. Исследования последних лет показали, что его биологическая роль гораздо шире.

Активация фактора XII осуществляется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями, формирующимися при повреждении сосуда и обнажении отрицательно заряженного коллагена базальной мембраны. Это свойство фактора XII используется в лабораторной практике при исследовании гемостаза *in vitro* на стеклянной поверхности.

Также в последние годы обнаружены и другие многочисленные активаторы фактора XII:

- искусственные полимерные поверхности (катетер, искусственные клапаны сердца);
- некоторые биологические объекты, такие как неправильно свёрнутые белковые агрегаты, РНК, ДНК, нейтрофильные внеклеточные ловушки;
- неорганические полифосфаты, обнаруженные в том числе в плотных гранулах тромбоцитов, у некоторых бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*. Показано, что полифосфат-зависимая активация фактора XII, по-видимому, не приводит к более быстрому образованию фибринового сгустка, а, скорее, к повышению его стабильности. Этот факт позволяет понять, почему высокие уровни фактора XII связаны с тромбозом, в то время как его дефицит



**Рис. 5.** Краткая схема коагуляционного гемостаза согласно клеточной биологической модели коагуляции

**Fig. 5.** Brief diagram of coagulation hemostasis according to the cellular biological model of coagulation

может сделать сгусток нестабильным и привести к эмболизации.

При значительной травме на отрицательно заряженной поверхности субэндотелия сорбируются фактор XII, высокомолекулярный кининоген (ВМК), прекалликреин (ПК) и фактор XI. Соединение прекалликреина и фактора XI с повреждённой поверхностью осуществляется через ВМК. Фактор XII соединяется с тканями самостоятельно, без участия ВМК. На отрицательно заряженной поверхности фактор XII за счёт конформационных изменений медленно трансформируется с формированием активно-

го центра и постепенно приобретает каталитическую активность. Фактор XIIa переводит небольшое количество прекалликреина в калликреин, а калликреин мембранного комплекса «калликреин – ВМК» активирует ограниченным протеолизом фактор XIIa (реципрокная, или взаимная, активация). Процесс активации фактора XII очень медленный, происходит в течение 90–120 мин при контакте с отрицательно заряженной поверхностью и называется твёрдофазной активацией. Процесс активации фактора XII значительно ускоряется в присутствии ВМК, прекалликреина и называется активацией в жидкой фазе.

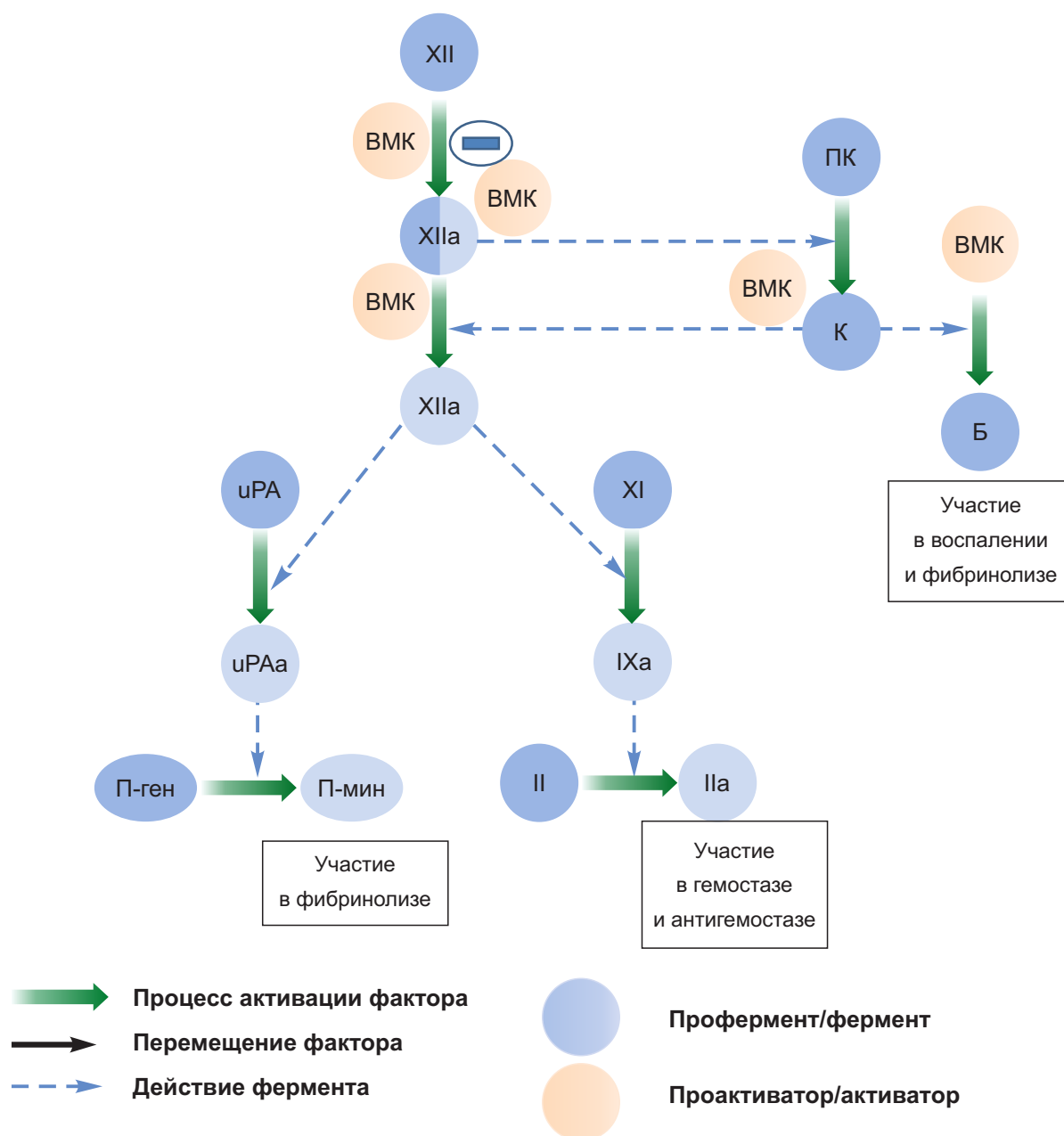
Образовавшийся калликреин и фактор XIIa расщепляют ВМК с образованием брадикинина, который, расширяя сосуды и увеличивая их проницаемость, является участником воспалительного процесса. Фактор XIIa также активирует систему комплемента по классическому пути (через активацию фрагментов C1г и C1s).

Одновременно с гемостазом фактор XIIa инициирует фибринолиз, активируя урокиназный активатор плазминогена (uPA). Также показано, что расщеплять плазминоген могут сами факторы свёртывания (XIIa и XIa) и калликреин, но менее эффективно, чем тканевой активатор плазминогена (tPA)

и uPA. Также в фибринолизе принимает участие брадикинин, стимулируя высвобождение tPA из эндотелиальных клеток (рис. 6).

Также предполагают, что фактор XII оказывает влияние на метаболизм сосудов: он может связываться с рецептором uPA и далее, через  $\beta 1$ -интегрины и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor), стимулировать рост, пролиферацию и ангиогенез после повреждения [2, 8–11].

Таким образом, биологическая роль фактора XII многообразна. Кроме того, что он является участником двух противоположных процессов, обеспечива-



**Рис. 6.** Схема основных функций фактора XII: П-ген – плазминоген; П-мин – плазмин; Б – брадикинин; ПК – прекалликреин; К – калликреин; ВМК – высокомолекулярный кининоген; uPA – урокиназный активатор плазминогена

**Fig. 6.** Schematic diagram of the main functions of factor XII: П-ген – plasminogen; П-мин – plasmin; Б – bradykinin; ПК – prekallikrein; К – kallikrein; ВМК – high-molecular-weight kininogen; uPA – urokinase plasminogen activator



ющих гемостатический баланс – внутреннего пути свёртывания крови и фибринолиза, – фактор XII запускает контактную систему активации, калликреин-кининовую систему, активизирует систему комплемента. Доказана его разнообразная роль в клеточном взаимодействии и клеточной регуляции, а именно – в процессах воспаления, пролиферации, ангиогенеза, клеточной миграции. Можно сказать, что фактор XII является связующим звеном коагуляции крови, воспалительных и аллергических реакций. В связи с этим целесообразно учитывать роль фактора XII при различных патологических состояниях.

## ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

Патология гемостаза может проявляться геморрагическими и тромбофилитическими синдромами. Стойкое преобладание гемостаза над антигемостазом приводит к тромбофилитическому синдрому, то есть к частому и обильному формированию тромбов. Стойкая недостаточность гемостаза по отношению к антигемостазу проявляется в геморрагическом синдроме – склонности к кровотечениям [12, 13].

### Геморрагические синдромы

Кровотечения могут быть обусловлены недостаточностью как сосудисто-тромбоцитарного, так и плазменного звена гемостаза. Нарушения, связанные с патологией плазменных факторов, принято называть коагулопатиями, которые бывают наследственными и приобретёнными.

#### *Наследственные (первичные) коагулопатии*

Первичные коагулопатии обусловлены наследственным дефицитом факторов свёртывания крови или их недостаточной активностью [13].

Среди наследственных геморрагических коагулопатий наиболее распространены гемофилии А и В [2, 14].

На гемофилию А приходится приблизительно 85 % всех форм гемофилий, на гемофилию В – около 10 %. В основе обоих видов гемофилии лежит мутация генов фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В, болезнь Кристмаса) в X-хромосоме. Болезнь при обеих формах наследуется по рецессивному, сцепленному с полом, типу; носителями болезни являются женщины, а больными – лица мужского пола. Для гемофилий А и В характерна кровоточивость гематомного типа – болезненные кровоизлияния в крупные суставы (гемартрозы), мышцы, забрюшинную клетчатку, гематурия, тяжёлые отсроченные посттравматические и послеоперационные кровотечения, в том числе при малых травмах и вмешательствах (при порезах, удалении зубов и т. п.).

К группе наследственных коагулопатий относят также аутосомно-доминантно наследуемую болезнь Виллебранда, при которой тромбоцитопатия сочета-

ется с дефицитом фактора VIII. В основе патогенеза лежит частичный или полный дефицит фактора Виллебранда или нарушение его структуры, в результате чего он не может связаться с рецептором тромбоцитов и фактором VIII. Это приводит к нарушению адгезии тромбоцитов и разрушению фактора VIII.

Кроме того, при болезни Виллебранда снижается содержание серотонина и развиваются патологическая дилатация сосудов и повышение их проницаемости.

Поскольку страдает как сосудисто-тромбоцитарное, так и плазменное звено гемостаза, кровотечения являются очень длительными. Также для данной патологии характерны эпизодические спонтанные кровотечения (носовые, десневые, из внутренних органов) [2, 14].

Значительно реже встречаются коагулопатии вследствие дефицита иных факторов свёртывания [15–17].

Наследственные дефициты факторов II, VII и X представляют собой редкие первичные коагулопатии.

К редким нарушениям свёртывания крови (РНСК) относят наследственные дефициты или аномалии фибриногена, протромбина (фактора II), факторов свёртывания крови V, VII, X, XI, XII, XIII. Все эти патологии в подавляющем большинстве случаев приводят к недостаточному формированию фибринового сгустка. Как правило, эти заболевания наследуются рецессивно.

Дефицит фактора XI приводит к развитию гемофилии С (около 5 % всех гемофилий). При гемофилии С геморрагический синдром является менее выраженным, спонтанные геморагии в большинстве случаев отмечаются крайне редко, нет корреляции между уровнем фактора XI и тяжестью клинических проявлений.

Распространённость наследственного дефицита фактора свёртывания крови II (протромбина) в большинстве стран составляет 1:2000000 населения. Описано около 20 случаев подобного нарушения.

Распространённость гипопроконвертинемии от 1:300000 до 1:500000 населения.

Средняя распространённость спорадических форм наследственного дефицита фактора X составляет 1:1000000 населения.

Типичными для РНСК являются кровотечения/кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Геморрагический синдром представлен кровотечениями из слизистых (носовые, десневые, луночковые), экхимозами, гематомами мягких тканей различной локализации, кровотечениями во время и после хирургических вмешательств, меноррагиями, гематуриями, реже – кровоизлияниями в суставы [15–17].

#### *Вторичные (приобретённые) коагулопатии*

Приобретённые коагулопатии – это нарушения свёртываемости крови, возникающие вследствие

различных заболеваний, патологических состояний и процессов в организме, а не обусловленные генетическими факторами [13, 18].

Изолированный приобретённый дефицит отдельных факторов свёртывания встречается крайне редко, за исключением специфической ингибиции факторов свёртывания аутоантителами.

Основными причинами приобретённых коагулопатий являются следующие патологические состояния.

1. Дефицит витамина К. Витамин К – обязательный кофактор микросомального печёночного фермента  $\gamma$ -карбоксилазы. Подвергаемые  $\gamma$ -карбоксилированию белки – это факторы свёртывания II, VII, IX, X, белки-антикоагулянты С и S. Таким образом, коагулопатия при дефиците витамина К является комплексной и охватывает нарушение образования протромбиназы и тромбина и характеризуется разнообразием клинических проявлений – от геморрагического синдрома до тромбоза.

Важнейшей нозологической формой гиповитаминоза К является геморрагическая болезнь новорождённых. У новорождённых наблюдается низкое содержание витамин-К-зависимых факторов коагуляции: запас витамина К в печени к моменту рождения невелик, а симбиотная флора в кишечнике устанавливается только по мере начала кормления, поэтому она не поставляет витамин К в организм в первую неделю постнатальной адаптации. Ни женское, ни коровье молоко не являются богатыми источниками витамина К.

Гиповитаминоз К возможен в любом возрасте, и основными его причинами являются:

- недостаточное поступление витамина К с пищей;
- нарушения всасывания (обтурационная желтуха, энтерит) и синтеза (кишечный дисбактериоз) витамина К в кишечнике;
- приём антагонистов витамина К (непрямого антикоагулянта варфарина и др.).

2. Хронические заболевания печени (токсические и вирусные гепатиты, цирроз печени). Для гепатогенной коагулопатии характерны комплексные нарушения, которые развиваются вследствие:

- уменьшения синтеза факторов свёртывания;
- уменьшения клиренса противосвёртывающих факторов и синтеза  $\alpha_2$ -антиплазмина, что приводит к чрезмерной активации фибринолиза;
- нарушения сialiрования фибриногена и формирования дисфибриногенемии.

3. Уменьшение циркуляции факторов свёртывания при:

- миелодной болезни, поскольку факторы свёртывания соединяются с аномальными белками (парапротеинами) и не могут выполнять свою функцию;
- образовании и накоплении в организме аутоантител к факторам II, V, VIII, IX, X, XIII (при аутоиммунных заболеваниях, иммунизации экзогенными факторами свёртывания в процессе замести-

тельной терапии гемофилий, на фоне лечения антибиотиками и др.).

4. Коагулопатия потребления при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС). После гиперактивации системы гемостаза в крови истощаются факторы свёртывания и вследствие этого формируется гипокоагуляция.

### **Тромбофилитические синдромы**

Тромбофилитические синдромы характеризуются повышенным тромбообразованием, которое является звеном патогенеза многих заболеваний (инфаркты, инсульты, тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбофлебит, флеботромбоз и т. п.).

Тромбофилитический синдром может быть как наследственным, так и приобретённым [13].

### **Наследственные нарушения**

1. Мутация фактора V («лейденская мутация») – встречается у 5 % населения. Эта мутация формирует нечувствительность фактора V к инаktivации антикоагулянтом протеином C. В результате снижается способность эндотелиоцитов разрушать протромбиназу и ограничивать фибринообразование. Это особенно проявляется в венах нижних конечностей, в которых снижена выработка простациклина и замедлен кровоток, что способствует развитию флеботромбоза [19].

2. Наследственная гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин снижает тромборезистентность сосудов и антикоагулянтные свойства эндотелия, активирует высвобождение ТФ, агрегацию тромбоцитов. Повышение гомоцистеина до 15–17 мкмоль/л (при верхней границе референсного интервала 12–15 мкмоль/л) связано, как правило, с алиментарными причинами и легко купируется добавлением в пищу фолатов и витамина B<sub>12</sub>. Плохо поддаётся коррекции и является более значимой высокая гипергомоцистеинемия – более 30–50 мкмоль/л.

Избыток гомоцистеина подавляет выработку эндотелиоцитами вазодилататоров – оксида азота и простациклина, при этом увеличивается концентрация тромбоксана A<sub>2</sub>, что приводит к повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов. Кроме этого, в процессе окисления сульфгидрильных групп гомоцистеина образуются активные формы кислорода (супероксид-анион, гидроксильный радикал), активирующие процесс перекисного окисления липидов, повреждение мембран. В итоге на поверхности мембраны, контактирующей с кровью, появляется тканевый фактор [20–22].

3. Аномалии отдельных факторов свёртывания. Достаточно частыми тромбофилиями этой группы являются аномалии протромбина и фибриногена, гиперпродукция и повышение активности факторов VII (при гестозе, преэклампсии) и VIII. Намного реже тромбозы бывают связаны с дефицитом или аномалиями фактора XII (фактор Хагемана), при которых, как и при дисфибриногенемиях,

наблюдается сочетание гипокоагуляции с нарушениями фибринолиза, формирующими тромбофилическое состояние [13].

### **Приобретённые тромбофилии**

1. Атеросклероз – одна из наиболее частых причин тромбофилического синдрома: атеросклеротические бляшки имеют тромбогенную поверхность и являются источником липидных прокоагулянтов [13, 23].

2. Сахарный диабет. При данной патологии нарушаются различные звенья гемостаза, обусловленные во многом гликозилированием белков мембран клеток крови, эндотелиоцитов и факторов свёртывания. В результате повышается адгезивность тромбоцитов, свойства факторов свёртывания, фибринолиза и антикоагулянтов [24].

3. Послеоперационный венозный тромбоз. Возникает вследствие активации гемостаза как результат травматизации тканей после хирургической операции и последующей гиподинамии [13].

4. Новообразования. Часто сопровождаются паранеопластическим тромбозом: опухолевые клетки выделяют тканевой тромбопластин и провоспалительные цитокины. К этой группе тромбофилий относится синдром Труссо – острый, спонтанный, нередко мигрирующий тромбофлебит крупных вен у больных со злокачественными опухолями внутренних органов (лёгких, желудка, печени, поджелудочной железы и др.). Рецидивирующие и мигрирующие венозные тромбозы могут являться первым симптомом злокачественной опухоли [13].

5. Гиперэстрогения. Избыток эстрогенов (как экзогенный, так и эндогенный) способствует повышению синтеза прокоагулянтов и снижению синтеза некоторых антикоагулянтов (например, антитромбина III) [13].

6. Нефротический синдром. Протеинурия способствует потере с мочой низкомолекулярных антикоагулянтов и увеличению содержания в крови высокомолекулярных прокоагулянтов (фибриногена, факторов V, VIII), что может привести к избыточной активации коагуляции [13, 25].

7. Приобретённая гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин образуется в организме человека в результате деметилирования метионина. Для последующего ресинтеза метионина из гомоцистеина необходимы фолиевая кислота и витамин B<sub>12</sub>. Дефицит этих витаминов нарушает процесс ресинтеза и приводит к накоплению гомоцистеина. Механизм нарушения гемостаза при гипергомоцистеинемии рассмотрен ранее [20–22].

8. Антифосфолипидный синдром. В его основе лежит образование аутоантител к белкам, которые связаны с фосфолипидами клеточных мембран (антифосфолипидные антитела) эндотелиоцитов и других клеток. После образования иммунный комплекс индуцирует экспрессию этими клетками адгезионных молекул и тканевого фактора, а также подавляет

активность TFPI и антикоагулянта протеина С. Характеризуется рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами [26].

## **ТЕСТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА**

Исследования системы гемостаза можно разделить на скрининговые, дающие обзорную информацию, и углублённые, позволяющие оценить состояние гемостаза детально [27].

К скрининговым тестам коагуляционного гемостаза традиционно относятся определение времени свёртывания крови, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени и концентрации фибриногена (рис. 7).

В случае обнаружения патологических изменений в скрининговых показателях показано проведение уточняющих тестов, позволяющих провести дифференциальную диагностику причин выявленных нарушений.

### **Время свёртывания крови**

Время свёртывания крови (ВСК) – время образования сгустка свежесвятой нестабилизированной венозной крови в стеклянной пробирке.

Время свёртывания крови является ориентировочным показателем состояния коагуляционного каскада, в результате которого растворимый фибриноген переходит в нерастворимый фибрин. Данный показатель характеризует процесс свёртывания в целом и не даёт возможности выявить механизмы его нарушения. Нормальные показатели ВСК при комнатной температуре – 6–11 минут. Изменения ВСК приведены в таблице 2 [27–31].

**ТАБЛИЦА 2**

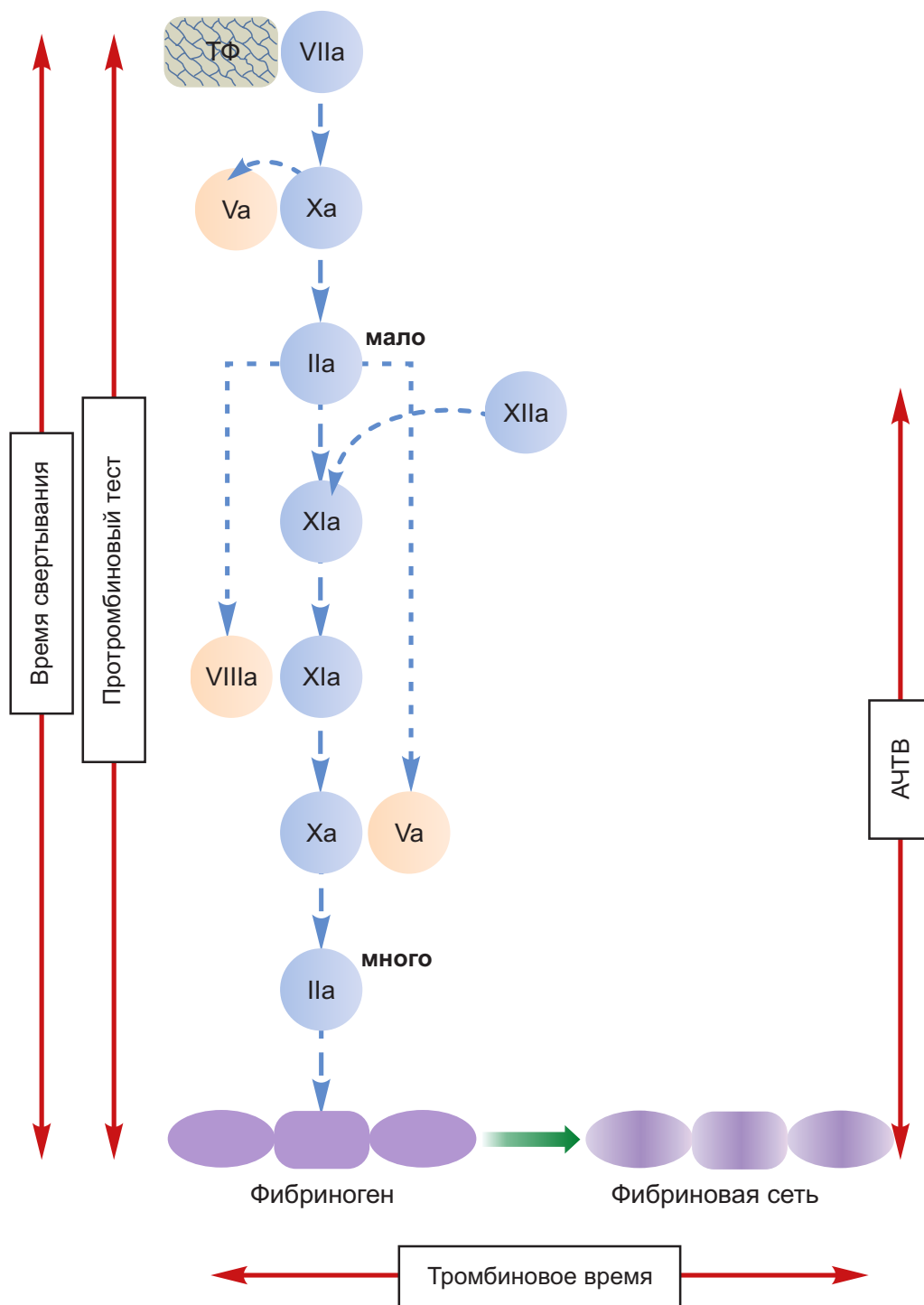
### **ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ ВРЕМЕНИ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ**

**TABLE 2**

### **MAIN CAUSES FOR CHANGES IN BLOOD CLOTTING TIME**

| Укорочение                                                                                                                                                        | Увеличение                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – Попадание в кровь тромбопластина (при механических повреждениях тканей, ожогах, обширных операциях, переливании несовместимой крови, сепсисе, васкулите и др.). | – Врождённый или приобретённый дефицит факторов свёртывания,<br>– Повышение в крови концентрации различных антикоагулянтов. |

Укорочение времени свёртывания свидетельствует о необходимости профилактики гиперкоагуляции. Увеличение времени свёртывания крови указывает на склонность к кровоточивости.



**Рис. 7.** Схема скрининговой диагностики состояния коагуляционного гемостаза

**Fig. 7.** Scheme of screening diagnostics of the state of coagulation hemostasis

### Протромбиновый тест

Протромбиновый тест (ПТ) имитирует *in vitro* процесс активации коагуляционного гемостаза тканевым фактором. Определяют время образования фибринового сгустка в бедной тромбоцитами цитратной плазме при добавлении тканевого тромбопластина в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Источником тромбопластина могут быть эритроциты, ткани мозга или другие ткани.

В настоящее время существуют следующие способы выражения результатов ПТ.

- Время свёртывания в секундах (протромбиновое время (ПВ); норма 10–20 с).
- Протромбиновый индекс (ПТИ), который определяется как  $\frac{\text{ПВ}_{\text{контрольной нормальной плазмы}}}{\text{ПВ}_{\text{пациента}}} \times 100 \%$ .
- Протромбиновое отношение (ПО; норма 0,85–1,2), рассчитывается как



$\frac{ПВ_{\text{пациента}}}{ПВ_{\text{контрольной нормальной плазмы}}}$

• Протромбин по Квику (Quick) предусматривает определение концентрации факторов протромбинового времени по калибровочному графику (норма 60–130 %; зависит от препарата тромбопластина).

• Международное нормализованное отношение (МНО) или International Normalised Index (INR). Представляет собой ПО, возведённое в степень Международного индекса чувствительности (МИЧ):  $МНО = \frac{ПО_{\text{МИЧ}}}{ПО_{\text{МИЧ}}}$ . Референсные значения для МНО указывать некорректно, т. к. этот показатель должен исследоваться у больных, принимающих антикоагулянты непрямого действия; терапевтический интервал МНО выбирают в зависимости от показаний к назначению препаратов.

Основные причины изменения протромбинового времени и протромбинового теста по Квику приведены в таблице 3 [27–31].

Увеличение протромбинового времени говорит о наклонности к гипокоагуляции. Укорочение протромбинового времени говорит о наклонности к гиперкоагуляции.

### Тромбиновое время

Тромбиновое время (ТВ) – время, необходимое для образования сгустка фибрина в цитратной

плазме при добавлении к ней тромбина. Оно зависит в основном от концентрации и свойств фибриногена и активности ингибиторов тромбина. Нормальные показатели ТВ = 14–17 с.

Показание к исследованию: контроль за гепаринотерапией; контроль за тромболитической терапией; диагностика гиперфибринолитических состояний; диагностика афибриногенемии и дисфибриногенемии. Основные причины изменения ТВ приведены в таблице 4 [27–31].

### Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время

Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ) или каолин-кефалиновое время характеризует активацию *in vitro* коагуляционного гемостаза через активацию фактора XII.

Определяют время свёртывания бедной тромбоцитами цитратной плазмы при добавлении ионов  $Ca^{2+}$ .

Заменителем тромбоцитарной фосфолипидной матрицы для сборки коагуляционных ферментных комплексов служит кефалин (фосфолипидный экстракт головного мозга, мембран эритроцитов

**ТАБЛИЦА 3**  
ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ  
ПРОТРОМБИНОВОГО ВРЕМЕНИ,  
ПРОТРОМБИНОВОГО ТЕСТА ПО КВИКУ

| Уменьшение ПВ, повышение ПТ по Квику                                                                                                                                                                                                                                                           | Увеличение ПВ, уменьшение ПТ по Квику                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Массивное поступление тканевого тромбопластина в кровотоки (при травме, некрозе);</li> <li>– Начальные стадии тромбоза глубоких вен нижних конечностей;</li> <li>– Полицитемия;</li> <li>– Беременность;</li> <li>– Состояние после родов.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Терапия непрямыми антикоагулянтами (антагонистами витамина К);</li> <li>– Дефицит витамина К;</li> <li>– Нарушение синтетической функции печени;</li> <li>– Присутствие ингибиторов свёртывания (гепарина, продуктов деградации фибрина);</li> <li>– ДВС-синдром в фазе гипокоагуляции.</li> </ul> |

**ТАБЛИЦА 4**  
ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ ТРОМБИНОВОГО  
ВРЕМЕНИ

| Укорочение ТВ                                                                                                                                                 | Удлинение ТВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Гиперфибриногенемия (фибриноген 6 г и выше);</li> <li>– Начальная, гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома.</li> </ul> | <p>Присутствие в крови антикоагулянтов – гепарина или прямых ингибиторов тромбина (но не антагонистов витамина К);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Гипофибриногенемия (фибриноген ниже 1 г/л) или дисфибриногенемия;</li> <li>– Образование и накопление вторичных антикоагулянтов, таких как продукты деградации фибрина/фибриногена;</li> <li>– Парапротеинемия (парапротеины ингибируют полимеризацию фибрина);</li> <li>– Гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома;</li> <li>– Тромболитическая терапия стрептокиназой и др.;</li> <li>– Дефекты в процессе получения крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).</li> </ul> |



или сои), заменителем активационной контактной поверхности – каолин или эллаговая кислота.

В практической медицине АЧТВ используется как скрининговый тест для оценки внутреннего каскада свёртывания плазмы, определения присутствия волчаночного антикоагулянта и мониторинга антикоагулянтного действия гепарина. Нормальные значения АЧТВ – 20–45 с. Основные причины изменения результатов АЧТВ приведены в таблице 5 [27–31].

### Определение концентрации фибриногена

Фибриноген (фактор I) – это субстрат, из которого под действием тромбина образуется фибриновый сгусток, обеспечивающий полноценное свёртывание крови. Нормальные значения его концентрации в крови – 1,8–4 г/л.

Хронометрический метод предполагает определение времени образования фибринового сгустка при добавлении избытка высокоактивного тромбина к разведённой в 10 раз плазме (для снижения влияния антитромбиновых компонентов). В этих условиях время реакции зависит в основном от концентрации фибриногена, которая определяется по калибровочному графику.

Высокий уровень фибриногена является доказанным фактором риска повышенного тромбообразования и сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение концентрации фибриногена выше 4 г/л является прогностическим показателем развития инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий.

Низкий уровень фибриногена (менее 1 г/л) может привести к развитию геморрагических осложнений, является фактором риска развития акушерских кровотечений. Основные причины изменения уровня фибриногена приведены в таблице 6 [27–31].

Делать заключение о нарушении свёртывания крови только по одному скрининговому тесту нельзя. Следует комплексно оценивать все полученные показатели коагулограммы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение баланса между различными звеньями гемостаза сопровождается многими патологическими процессами и заболеваниями. Знание и понимание роли основных участников процесса коагуляции необходимо для оказания адекватной помощи пациентам,

**ТАБЛИЦА 5**  
**ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВИРОВАННОГО ЧАСТИЧНОГО ТРОМБОПЛАСТИНОВОГО ВРЕМЕНИ**

| Укорочение АЧТВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Удлинение АЧТВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Чаще всего укорочение АЧТВ объясняется нарушениями работы с кровью на преаналитическом этапе;</li> <li>– Резистентность фактора V к антикоагулянту протеину C;</li> <li>– Повышение уровня фактора VIII;</li> <li>– Повышение уровня активированных факторов свёртывания;</li> <li>– I фаза ДВС-синдрома.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Врождённый или приобретённый дефицит факторов XII, XI, X, IX, VIII, V, II или наличие в крови их ингибиторов;</li> <li>– Дефицит прекалликреина и/или высокомолекулярного кининогена;</li> <li>– Наличие ингибиторов полимеризации фибрина;</li> <li>– Тяжёлая дисфибриногенемия или афибриногенемия;</li> <li>– Дефицит фактора Виллебранда;</li> <li>– II и III фазы ДВС-синдрома;</li> <li>– Наличие волчаночного антикоагулянта;</li> <li>– Терапия гепарином и другими антикоагулянтами.</li> </ul> |

**TABLE 5**  
**MAIN CAUSES FOR CHANGES IN ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME**

**ТАБЛИЦА 6**  
**ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ФИБРИНОГЕНА**

| Снижение фибриногена                                                                                                                                                                                                                                                     | Повышение фибриногена                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Тяжёлые заболевания печени с нарушением синтетической функции;</li> <li>– Врождённые и приобретённые гипо- и дисфибриногенемии;</li> <li>– Гиперпотребление фибриногена при ДВС-синдроме, травме, ожогах, шоке и др.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Любая острофазовая реакция (воспаление, инфекции, ожоги, травмы, острый инфаркт миокарда и др.); при этом гиперфибриногенемия коррелирует с тяжестью воспалительного процесса;</li> <li>– Неопластические процессы;</li> <li>– Лёгкие формы гепатита;</li> <li>– Физиологическое увеличение концентрации фибриногена наблюдается у беременных женщин, особенно в III триместре.</li> </ul> |

**TABLE 6**  
**MAIN CAUSES FOR CHANGES IN FIBRINOGEN LEVELS**

страдающим геморрагическими или тромботическими синдромами. При этом для полного понимания функционирования системы гемостаза важно учитывать не только процессы тромбообразования, но также механизмы расщепления сформировавшегося тромба и предотвращения чрезмерного тромбообразования. Процессы фибринолиза и системы антикоагулянтов будут рассмотрены в следующей части обзора.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Леонтьева Н.В. Характеристика факторов свертывания крови. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2019; 3(25): 9-13. [Leontyeva N.V. Characteristics of blood coagulation factors. *Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine*. 2019; 3(25): 9-13. (In Russ.)]. URL: <https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz/jour/article/view/191> [дата доступа: 08.05.2025].
2. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита: Экспресс-издательство; 2010. [Kuznik B.I. *Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions*. Chita: Express; 2010. (In Russ.)].
3. Леонтьева Н.В. Каскадная модель свертывания крови. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2019; 3(25): 14-18. [Leontyeva N.V. Cascade model of blood coagulation. *Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine*. 2019; 3(25): 14-18. (In Russ.)]. URL: [https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz/jour/article/view/192/190?locale=ru\\_RU](https://kazrosmedjournal.krmu.edu.kz/jour/article/view/192/190?locale=ru_RU) [дата доступа: 08.05.2025].
4. Счастливцев И.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Мкртычев Д.С. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский совет*. 2019; (16): 72-77. [Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Tsaplin S.N., Mkrtychev D.S. Modern view on hemostasis system: Cell theory. *Medical Council*. 2019; (16): 72-77. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>
5. Butenas S., Orfeo T., Mann K.G. Tissue factor in coagulation: Which? Where? When? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(12): 1989-1996. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.177402>
6. Long A.T., Kenne E., Jung R., Fuchs T.A., Renné T. Contact system revisited: An interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2015; 14(3): 427-437. <https://doi.org/10.1111/jth.13235>
7. Versteeg H.H., Heemskerk Johan W.M., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013; 93(1): 327-358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>
8. Шашок Л.В., Кабаева Е.Н., Цвирко Д.Г. Дефицит FXII фактора свертывания (фактора Хагемана) – редкая коагулопатия или частая лабораторная находка? *Лабораторная диагностика Восточная Европа*. 2023; 12(4): 551-557. [Shashok L.V., Kabaeva E.N., Tsvirko D.G. Deficiency of FXII coagulation factor (Hageman factor) is a rare coagulopathy or a common laboratory finding? *Laboratory Diagnostics Eastern Europe*. 2023; 12(4): 551-557. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34883/PL.2023.12.4.006>
9. Maat S, Maas C. Factor XII: Form determines function. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(18): 1498-1506. <https://doi.org/10.1111/jth.13383>
10. Яровая Г.А., Блохина Т.Б., Нешкова Е.А. Контактная активация протеолитических систем плазмы крови. Новые концепции о механизмах активации и биорегулирующих функциях. *Лабораторная медицина*. 2008; 9: 19-26. [Yarovaya G.A., Blokhina T.B., Neshkova E.A. Contact activation of proteolytic systems of blood plasma. New concepts on mechanisms of activation and bioregulatory functions. *Laboratory Medicine*. 2008; 9: 19-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132488-93>
11. Яковлева Е.В., Зозуля Н.И. Физиологическая и патологическая роль фактора свертывания крови XII. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(4): 570-578. [Yakovleva E.V., Zozulya N.I. Physiological and pathological role of factor XII. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022; 67(4): 570-578. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-570-578>
12. Gale A.J. Continuing education course №2: Current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011; 39(1): 273-280. <https://doi.org/10.1177/0192623310389474>
13. Литвицкий П.Ф. Патология системы гемостаза. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(2): 65-76. [Litvitsky P.F. Pathology of the hemostasis system. *Current Pediatrics*. 2014; 13(2): 65-76. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.974>
14. Гемофилия: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2023. [Hemophilia: Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation. 2023. (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/127> [дата доступа: 08.05.2025].
15. Редкие коагулопатии: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X: Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2023. [Rare coagulopathies: Hereditary deficiency of coagulation factors II, VII, X. *Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation*. 2023. (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/149> [дата доступа: 08.05.2025].
16. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020; 7(3): 54-63. [Florinsky D.B., Zharkov P.A. Rare bleeding disorders. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020; 7(3): 54-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63>
17. Lippi G., Franchini M., Montagnana M., Favalloro E.J. Inherited disorders of blood coagulation. *Ann Med*. 2011; 44(5): 405-418. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.576698>
18. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(5): 515-523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>
19. Albagoush S.A., Koya S., Chakraborty R.K., Schmidt A.E. Factor V Leiden mutation. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534802/> [date of access: 08.05.2025]

20. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция. *Клиническая геронтология*. 2007; 4: 32-40. [Kostyuchenko G.I. Hyperhomocysteinemia: Clinical significance, age-related features, diagnostics and correction. *Clinical Gerontology*. 2007; 4: 32-40. (In Russ.)].

21. Wu D.F., Yin R.X., Deng J.L. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31(9): 1092-1103. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae022>

22. Coppola A., Davi G., De Stefano V., Mancini F.P., Cerbone A.M., Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26(3): 243-254. <https://doi.org/10.1055/s-2000-8469>

23. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 116-122. [Vorobiev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremenetskaya O.S., et al. Hypercoagulation syndrome: Classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016; 61(3): 116-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122>

24. Бондаренко И.З., Ширина И.А. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства. *Сахарный диабет*. 2013; 16(3): 58-63. [Bondarenko I.Z., Shirshina I.A. Mechanisms of thrombogenesis associated with diabetes mellitus: What defines the prognosis of invasive myocardial revascularization methods? *Diabetes Mellitus*. 2013; 16(3): 58-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-95>

25. Бернс А.С., Советников Е.Н., Чеботарева Н.В., Бернс С.А., Солонкина А.Д., Гуляев С.В., и др. Оценка нарушений гемостаза с использованием теста тромбоэластики у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2022; 94(6): 738-742. [Burns A.S., Sovetnikov E.N., Chebotareva N.V., Berns S.A., Solonkina A.D., Guliaev S.V., et al.

Evaluation of hemostasis disorders using the thrombodynamic test in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022; 94(6): 738-742. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.06.201558>

26. Arreola-Diaz R., Majluf-Cruz A., Sanchez-Torres L., Hernandez-Juarez J. The pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: A perspective from the blood coagulation system. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022 Jan-Dec; 28: 10760296221088576. <https://doi.org/10.1177/10760296221088576>

27. Кишкун А.А. *Клиническая лабораторная диагностика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Kishkun A.A. *Clinical laboratory diagnostics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/9704-6084-9-CLD1-2021-1-784>

28. Вавилова Т.В., Варданян А.В., Самойленко В.В., Иванец Т.Ю., Долгов В.В. *Интерпретация коагулограммы при нарушениях свертывания крови*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. [Vavilova T.V., Vardanyan A.V., Samoylenko V.V., Ivanets T.Yu., Dolgov V.V. *Interpretation of coagulogram in blood clotting disorders*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/9704-8111-0-ICD-2024-1-176>

29. Долгов В.В. (ред.). *Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство*; в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 1. [Dolgov V.V. (ed.). *Clinical laboratory diagnostics: National guidelines*; in 2 volumes. Moscow: GEOTAR-Media; 2013; 1. (In Russ.)]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421291.html> [дата доступа: 08.05.2025].

30. Рукавицын О.А., Игнатьев С.В. (ред.). *Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. [Rukavitsyn O.A., Ignatiev S.V. (eds). *Hemostasis system. Theoretical foundations and clinical practice*. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/9704-8497-5-THS-2024-1-944>

31. Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.). *Ревматология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Nasonov E.L., Nasonova V.A. (eds). *Rheumatology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].

#### Конфликт интересов

Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

#### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

#### Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

#### Conflict of interest

Seminsky I.Zh. has been a member of the editorial board since May 2022, scientific editor – since September 2025, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

#### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

#### Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. The authors participated equally in the preparation of the publication: concept development, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

## Информация об авторах

**Гуцол Людмила Олеговна** – к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

**Егорова Ирина Эдуардовна** – к.м.н., доцент, доцент кафедры химии и биохимии, Иркутский государственный медицинский университет, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

**Семинский Игорь Жанович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

**Гузовская Евгения Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

**Серебrenникова Светлана Николаевна** – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

**Дмитриева Людмила Аркадьевна** – к.м.н., заведующая лабораторией клинической диагностики, Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия

Для переписки

Гуцол Людмила Олеговна, [gutzol@list.ru](mailto:gutzol@list.ru)

## Information about the authors

**Lyudmila O. Gutsol** – Cand. Sci. (Biol.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-0617>

**Irina E. Egorova** – Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Chemistry and Biochemistry, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7504-4938>

**Igor Zh. Seminsky** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

**Evgeniya V. Guzovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-1578>

**Svetlana N. Serebrennikova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-4727>

**Lyudmila A. Dmitrieva** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Diagnostics, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1, Russian Federation

Corresponding author

Lyudmila O. Gutsol, [gutzol@list.ru](mailto:gutzol@list.ru)

Получена 09.04.2025  
Принята 15.05.2025  
Опубликована 10.06.2025

Received 09.04.2025  
Accepted 15.05.2025  
Published 10.06.2025



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-53-63>



### ОЦЕНКА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ИСХОДОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ ЮЖНОГО РЕГИОНА ИНДИИ

Анкудинов А.С.<sup>1</sup>, Суман О.С.<sup>2</sup>, Толкачёв К.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Медицинский центр "Lifeline", 322, Султанат Оман, Сохар, Фаладж Аль-Кабайль, почтовый ящик 95

#### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Хроническая сердечная недостаточность является широко распространённой патологией ввиду высокой частоты гипертонической болезни и ишемической болезни. В Индии ежегодно регистрируется несколько миллионов новых случаев сердечной недостаточности. Однако неишемическая сердечная недостаточность является ещё более сложной медико-социальной задачей ввиду огромного многообразия причин, её вызывающих, и недостаточного контроля со стороны системы практического здравоохранения Индии.

**Цель исследования.** Оценить частоту сопутствующей патологии и исходов хронической сердечной недостаточности различной этиологии у пациентов южного региона Индии.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование 145 пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и 100 пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне других причин, проходящих обследование на базе Керальского института медицинских наук. Проводился сравнительный анализ сопутствующей патологии, проспективный двухлетний мониторинг за каждым пациентом. Оценивалась частота госпитализаций и исход хронической сердечной недостаточности за указанный период и статистические ассоциации событий с сопутствующей патологией. Обработка данных выполнялась в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** В группе пациентов с ишемической болезнью сердца выявлено статистически значимое преобладание случаев встречаемости сахарного диабета (84 % vs. 15,3 %), гипертонической болезни (74,4 % vs. 25,4 %), дислипидемии (73,3 % vs. 26,1 %), хронической болезни почек (78 % vs. 22 %), анемии (72,1 % vs. 27,3 %), гиперурикемии (36,2 % vs. 13 %) по сравнению с пациентами с неишемической этиологией сердечной недостаточности. Также в группе пациентов с ишемической этиологией хронической сердечной недостаточности выявлено преобладание случаев госпитализаций в течение наблюдаемого периода: 40 % vs. 32,3 % соответственно ( $p = 0,001$ ). Сопутствующие состояния, описанные ранее, ассоциировались с госпитализацией в группе пациентов с ишемической этиологией хронической сердечной недостаточности. Однако в группе пациентов с неишемической этиологией отмечалась значимо более высокая частота смертельных исходов (34 % vs. 40 % соответственно), которая имела статистическую ассоциацию с фибрилляцией предсердий.

**Заключение.** Пациенты, страдающие хронической сердечной недостаточностью неишемической этиологии, имеют более высокую частоту смертельных исходов по сравнению с пациентами с хронической сердечной недостаточностью, возникшей на фоне ишемической болезни сердца. Вероятно, это связано с недостаточным контролем данной группы. Также отмечена более высокая распространённость нарушений ритма в данной группе, ассоциированная со смертельными исходами.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, неишемическая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, нарушения ритма, смертность

**Для цитирования:** Анкудинов А.С., Суман О.С., Толкачёв К.С. Оценка сопутствующей патологии и исходов хронической сердечной недостаточности различной этиологии у пациентов южного региона Индии. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 53-63. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-53-63>



## ASSESSMENT OF CONCOMITANT PATHOLOGY AND OUTCOMES OF CHRONIC HEART FAILURE OF VARIOUS ETIOLOGIES IN PATIENTS OF THE SOUTHERN REGION OF INDIA

Andrey S. Ankudinov <sup>1</sup>, Oman Soman Suman <sup>2</sup>, Konstantin S. Tolkachev <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Lifeline Medical Centre, 322, Sultanate of Oman, Sohar, Falaj Al Qabail, P.O. Box 95

### ABSTRACT

**Background.** Chronic heart failure is a widespread pathology due to the high incidence of hypertension and coronary artery disease. Every year, several million new cases of heart failure are reported in India. However, non-ischemic chronic heart failure presents an even more difficult medical and social challenge due to the wide variety of causes and the lack of control provided by the Indian healthcare system.

**The aim of the work.** To evaluate the frequency of concomitant pathology and outcomes of chronic heart failure of various etiologies in patients of the southern region of India.

**Materials and methods.** A prospective study was conducted on 145 patients with chronic heart failure caused by ischemic heart disease and 100 patients with heart failure caused by other factors, who were treated at the Kerala Institute of Medical Sciences. A comparative analysis of comorbidities and two-year follow-up of each patient was conducted. The frequency of hospitalizations, the outcome of heart failure during this period, and the statistical association between events and comorbidities were evaluated. Data processing was performed using the Statistica 12.0 software (StatSoft Inc., USA).

**Results.** In the group of patients with ischemic heart disease, there was a statistically significant prevalence of diabetes mellitus (84 % vs. 15.3 %), hypertension (74.4 % vs. 25.4 %), dyslipidemia (73.3 % vs. 26.1 %), chronic kidney disease (78 % vs. 22 %), anemia (72.1 % vs. 27.3 %), and hyperuricemia (36.2 % vs. 13 %) compared to patients with non-ischemic heart failure. Additionally, among patients with ischemic chronic heart failure, there was an increased rate of hospitalization during the study period (40 % vs. 32.3 %;  $p = 0.001$ ), which was associated with the aforementioned conditions. However, the group with non-ischemic chronic heart failure had a significantly higher mortality rate (34 % vs. 40 %), which was statistically associated with atrial fibrillation.

**Conclusion.** Patients with chronic heart failure that is not caused by a heart attack (non-ischemic) have a higher risk of death compared to those with heart failure caused by a blocked artery (ischemic heart disease). This may be due to poorer control of their condition. Additionally, this group also has a higher prevalence of heart rhythm disturbances, which are associated with an increased risk of mortality.

**Key words:** chronic heart failure, ischemic heart disease, ischemic heart failure, cardiomyopathy, rhythm disturbances, mortality

**For citation:** Ankudinov A.S., Suman O.S., Tolkachev K.S. Assessment of concomitant pathology and outcomes of chronic heart failure of various etiologies in patients of the southern region of India. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 53-63. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-53-63>

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность – это синдром, развивающийся, как правило, на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ). По оценкам, в мире распространённость ХСН составляет 1–2 %. В Российской Федерации, согласно официальным данным, насчитывается более 10 миллионов пациентов с сердечной недостаточностью [1–3]. В литературных источниках не представлено точных данных о распространённости сердечной недостаточности в Индии. Это связано с существенными различиями в доступности медицинской помощи и социально-экономическим неравенством между различными регионами страны. По информации Центра по контролю хронических заболеваний (Нью-Дели), ежегодно в Индии регистрируется от 1,3 до 4,6 млн новых случаев хронической сердечной недостаточности [4]. Как и во всём мире, основными факторами, способствующими развитию ХСН, являются ИБС и артериальная гипертензия (АГ). Однако в Индии существуют дополнительные факторы, усугубляющие состояние пациентов с ХСН: сахарный диабет второго типа и хронические заболевания почек. По прогнозам индийских учёных, к 2045 г. число людей, страдающих от диабета и хронической почечной недостаточности, в Индии достигнет 134 млн [5, 6]. В Индии лечение пациентов с такими заболеваниями и их осложнений сталкивается с множеством трудностей и препятствий. Это связано с тем, что подход к лечению недостаточно комплексный, многие пациенты не владеют полной информацией о своём состоянии, доступ к квалифицированной медицинской помощи ограничен, а необходимые лекарства сложно приобрести.

Не менее важным аспектом в лечении сердечной недостаточности является своевременная диагностика и эффективное управление состоянием пациентов с неишемической формой заболевания. В Индии это представляет собой серьёзную проблему для системы здравоохранения. Точные данные о распространённости неишемической сердечной недостаточности в стране отсутствуют. Существующие литературные обзоры не могут предоставить исчерпывающую информацию из-за небольшого количества исследований по этой теме. Однако, согласно некоторым работам, гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее распространённой причиной неишемической сердечной недостаточности [7]. Исследование ЕРОСН-Н, проведённое в Индии, показало, что эта форма заболевания чаще встречается у мужчин [8]. У пациентов из Индии с низким социально-экономическим статусом и без должного профилактического ухода рестриктивная кардиомиопатия часто начинается в молодом возрасте [9].

Врождённые заболевания сердца играют важную роль в развитии хронической сердечной не-

достаточности, не связанной с ишемией. К сожалению, в Индии отсутствует единая база данных пациентов с такими патологиями. Также не проводятся масштабные эпидемиологические исследования, что затрудняет работу системы здравоохранения. Ежегодно в стране регистрируется более 200 000 новых случаев этого заболевания, и это только те случаи, которые были учтены. Самым распространённым врождённым пороком сердца у взрослых является дефект межпредсердной перегородки, который встречается в 33 % случаев. Оперативное лечение доступно лишь небольшой части населения, так как необходимая медицинская помощь оказывается в основном в частных клиниках. Высокая частота сопутствующих заболеваний, недостатки в системе здравоохранения, значительные различия в социально-экономическом положении регионов и большая продолжительность жизни приводят к тому, что течение хронической сердечной недостаточности часто становится декомпенсированным. Следует отметить, что пациенты неишемической этиологией ХСН, также могут иметь сопутствующие заболевания, негативно влияющие на течение основной болезни. Однако, изучив литературные источники, мы не смогли найти точных данных о том, как часто такие комбинации встречаются у жителей Индии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка частоты сопутствующей патологии и исходов хронической сердечной недостаточности различной этиологии у пациентов южного региона Индии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 454 пациента с ХСН, проходивших обследование в Керальском институте медицинских наук (Тривандрум, Индия).

В исследовании приняли участие две группы пациентов: 145 человек с ХСН ишемической этиологии и 100 человек с ХСН, возникшей по другим причинам. Все участники имели высокий уровень приверженности к лечению, который был проверен с помощью теста Мориски – Грина. Также были проанализированы сопутствующие заболевания. После включения в исследование за каждым пациентом осуществлялся двухлетний проспективный мониторинг. В ходе наблюдения оценивалась частота госпитализаций и исход ХСН за указанный период. Если у пациентов, обратившихся в амбулаторию, возникали новые симптомы или наблюдалось прогрессирование уже имеющихся, они сдавали анализ на уровень натрийуретического пептида. В случае госпитализации в стационар оценивались

уровни натрийуретического пептида при поступлении, проводились эхокардиографические исследования и анализировалась симптоматика сердечной недостаточности. Дестабилизация сердечной недостаточности расценивалась по наличию следующих признаков:

- появление/увеличение отёков;
- нарастание одышки;
- снижение толерантности к физической нагрузке;
- снижение артериального давления;
- появление кашля, не связанного с респираторными заболеваниями.

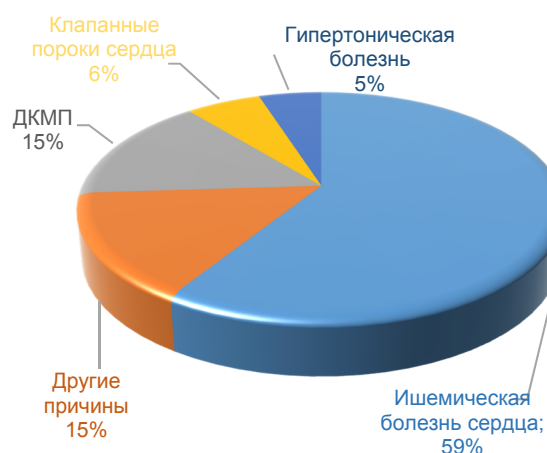
Уровень смертности за пределами стационара определялся на основе информации, полученной от родственников. В связи с национальными и религиозными ограничениями, патологоанатомическое вскрытие после смерти не проводилось.

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Структура причин ХСН представлена на рисунке 1. Структура клапанных пороков в группе пациентов с ХСН без ИБС представлена в таблице 2. Структура раздела «другие причины» в группе пациентов с ХСН неишемической этиологии представлена в таблице 3.

**ТАБЛИЦА 1**  
**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ**

**TABLE 1**  
**GENERAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS**

| Параметр, лет    | ХСН с ИБС<br>(n = 145) | ХСН без ИБС<br>(n = 100) | p   |
|------------------|------------------------|--------------------------|-----|
| Возраст          | 68,1 ± 3,2             | 67,2 ± 4,1               | 0,6 |
| Длительность ХСН | 5,3 ± 2,1              | 6,5 ± 3,5                | 0,3 |



**Рис. 1.** Структура причин хронической сердечной недостаточности

**Fig. 1.** Structure of causes of chronic heart failure

**ТАБЛИЦА 2**

**СТРУКТУРА КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НЕИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**TABLE 2**

**STRUCTURE OF VALVE DEFECTS IN THE GROUP OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF NON-ISCHEMIC ETIOLOGY**

| Заболевание                              | n | % |
|------------------------------------------|---|---|
| Ревматический стеноз митрального клапана | 3 | 3 |
| Дегенеративный порок аортального клапана | 2 | 2 |
| Пролапс митрального клапана              | 1 | 1 |

**ТАБЛИЦА 3**

**СТРУКТУРА РАЗДЕЛА «ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ» В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НЕИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**TABLE 3**

**STRUCTURE OF THE SECTION "OTHER CAUSES" IN THE GROUP OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF NON-ISCHEMIC ETIOLOGY**

| Заболевание                                                | n  | %  |
|------------------------------------------------------------|----|----|
| Лёгочное сердце (хроническая обструктивная болезнь лёгких) | 4  | 4  |
| Врождённые пороки сердца                                   | 11 | 11 |

Диагноз дилатационной кардиомиопатии левого желудочка был выставлен до начала данного исследования и был выявлен на основании данных анамнеза и информации из амбулаторных карт. Вышеуказанные диагнозы были обнаружены в амбулаторных картах пациентов и были установлены до начала исследования.

Все пациенты исследуемой группы на момент включения в исследование имели данные коронароангиографии, подтверждающие наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий. Встречаемость различных форм ишемической болезни сердца представлена в таблице 4. Характеристика принимаемой терапии представлена в таблице 5.

Характеристика эхокардиографических параметров миокарда и встречаемости стадий сердечной недостаточности у обследуемых пациентов, включенных в исследование, в зависимости от типа сердечной недостаточности по показателю фракции выброса левого желудочка представлена в таблице 6.

ТАБЛИЦА 4

СТРУКТУРА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
У ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
ЭТИОЛОГИИ

TABLE 4

STRUCTURE OF CORONARY HEART DISEASE  
IN EXAMINED PATIENTS WITH CHRONIC HEART  
FAILURE OF ISCHEMIC ETIOLOGY

| Заболевание                  | n  | %    |
|------------------------------|----|------|
| Постинфарктный кардиосклероз | 66 | 45,5 |
| Стабильная стенокардия       | 37 | 25,5 |
| Фибрилляция предсердий       | 32 | 22   |
| Другие нарушения ритма       | 10 | 7    |

Примечание. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия.

В работе представлены данные, которые удовлетворяют условиям нормального распределения и представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для выявления статистически значимых различий между количественными показателями и долями использовался z-критерий. Статистическая значимость различия средних значений оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни (U). Для определения наличия и силы связи между несколькими признаками применялся метод логистического регрессионного анализа. Обработка данных выполнялась в программе Statistica 12.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Встречаемость сопутствующей патологии в обследуемых группах представлена в таблице 7.

В группе пациентов с ХСН и ИБС выявлено значимое преобладание частоты встречаемости всех вышеперечисленных состояний по сравнению с паци-

ТАБЛИЦА 5

ОЦЕНКА ТЕРАПИИ, ПРИНИМАЕМОЙ БОЛЬНЫМИ  
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 5

ASSESSMENT OF THERAPY TAKEN BY PATIENTS  
IN THE STUDY GROUPS

| Препарат                                                                              | ХСН с ИБС<br>(n = 145) |      | ХСН без ИБС<br>(n = 100) |      | p       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------|--------------------------|------|---------|
|                                                                                       | n                      | %    | n                        | %    |         |
| Антагонисты минералокортикоидов                                                       | 141                    | 97,2 | 95                       | 95,0 | 0,6     |
| Петлевые диуретики                                                                    | 35                     | 24,0 | 15                       | 14,7 | 0,14    |
| Бета-блокаторы                                                                        | 71                     | 49,0 | 38                       | 38,0 | 0,1     |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / Антагонисты рецепторов ангиотензина II | 51                     | 35,2 | 51                       | 51,0 | 0,01    |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с ингибитором неприлизина         | 38                     | 26,7 | 11                       | 11,4 | 0,06    |
| Селективные обратимые ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа           | 122                    | 84,0 | 15                       | 15,3 | < 0,001 |
| Дигоксин                                                                              | 20                     | 13,8 | 36                       | 36,0 | 0,0001  |
| Аспирин                                                                               | 121                    | 83,4 | 0                        |      |         |
| Новые оральные антикоагулянты/варфарин                                                | 39                     | 27,2 | 45                       | 45,0 | 0,004   |
| Статины                                                                               | 137                    | 94,5 | 34                       | 34,0 | 0,0001  |
| Амиодарон                                                                             | 50                     | 35,0 | 35                       | 35,0 | 0,6     |
| Нитраты                                                                               | 63                     | 43,4 | 0                        | 0    | –       |

**ТАБЛИЦА 6**  
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ**  
**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ**

**TABLE 6**  
**COMPARATIVE ANALYSIS**  
**OF ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS**

| <b>ХСН с сохранённой ФВЛЖ</b>        |                               |                                 |          |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Параметр</b>                      | <b>ХСН с ИБС<br/>(n = 15)</b> | <b>ХСН без ИБС<br/>(n = 10)</b> | <b>p</b> |
| LAVI, мл/м <sup>2</sup>              | 37 ± 1,2                      | 35 ± 0,9                        | 0,06     |
| КДР, см                              | 4,2 ± 0,2                     | 4,3 ± 0,3                       | 0,08     |
| КСР, см                              | 4,7 ± 0,2                     | 4,4 ± 0,7                       | 0,05     |
| ЗСЛЖ, см                             | 1,1 ± 0,2                     | 1,1 ± 0,1                       | 0,4      |
| МЖП, см                              | 0,9 ± 0,2                     | 0,9 ± 0,3                       | 0,1      |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>              | 141,7 ± 13,4                  | 143,5 ± 12,5                    | 0,07     |
| ФВЛЖ, %                              | 55,2 ± 2,4                    | 53,9 ± 2,5                      | 0,6      |
| Е/А                                  | 0,9 ± 0,05                    | 0,89 ± 0,08                     | 0,07     |
| <b>ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ</b> |                               |                                 |          |
| <b>Параметр</b>                      | <b>ХСН с ИБС<br/>(n = 87)</b> | <b>ХСН без ИБС<br/>(n = 68)</b> | <b>p</b> |
| LAVI, мл/м <sup>2</sup>              | 41 ± 2,3                      | 39,8 ± 0,9                      | 0,08     |
| КДР, см                              | 4,9 ± 0,2                     | 4,1 ± 0,2                       | 0,04     |
| КСР, см                              | 4,8 ± 0,3                     | 4,2 ± 0,1                       | 0,02     |
| ЗСЛЖ, см                             | 1,2 ± 0,2                     | 1,1 ± 0,09                      | 0,4      |
| МЖП, см                              | 0,97 ± 0,2                    | 1 ± 0,3                         | 0,1      |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>              | 141,7 ± 7,4                   | 139,5 ± 6,5                     | 0,05     |
| ФВЛЖ, %                              | 44,3 ± 3,4                    | 42,9 ± 2,5                      | 0,1      |
| Е/А                                  | 1,1 ± 0,1                     | 1,07 ± 0,04                     | 0,09     |
| <b>ХСН со сниженной ФВЛЖ</b>         |                               |                                 |          |
| <b>Параметр</b>                      | <b>ХСН с ИБС<br/>(n = 43)</b> | <b>ХСН без ИБС<br/>(n = 22)</b> | <b>p</b> |
| LAVI, мл/м <sup>2</sup>              | 46 ± 3,2                      | 45 ± 1,3                        | 0,1      |
| КДР, см                              | 5,2 ± 0,08                    | 5,1 ± 0,9                       | 0,4      |
| КСР, см                              | 5,1 ± 0,03                    | 5,04 ± 0,07                     | 0,08     |
| ЗСЛЖ, см                             | 1,1 ± 0,03                    | 1,1 ± 0,09                      | 0,4      |
| МЖП, см                              | 1,1 ± 0,2                     | 1,2 ± 0,3                       | 0,6      |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>              | 142,7 ± 7,4                   | 139 ± 8,5                       | 0,06     |
| ФВЛЖ, %                              | 32,9 ± 4,4                    | 34,9 ± 2,5                      | 0,3      |
| Е/А                                  | 1,3 ± 0,2                     | 1,2 ± 0,04                      | 0,07     |

**Примечание.** ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; LAVI – индексированный к поверхности тела объём левого предсердия; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.



ТАБЛИЦА 7  
АНАЛИЗ КОМОРБИДНОГО СТАТУСА

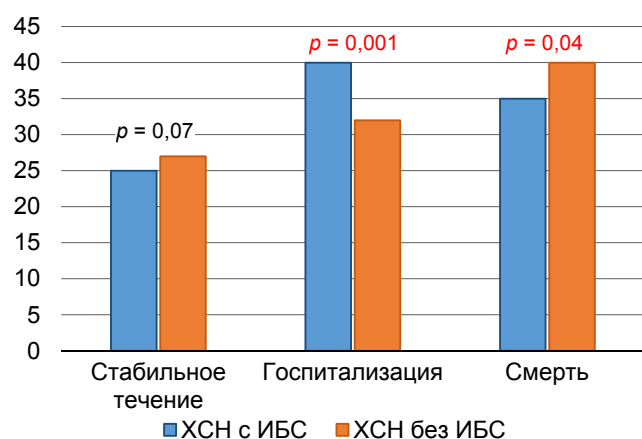
TABLE 7  
ANALYSIS OF COMORBID STATUS

| Сопутствующее заболевание                | ХСН с ИБС, %<br>(n = 145) | ХСН без ИБС, %<br>(n = 100) | p       |
|------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------|
| Сахарный диабет 2-го типа                | 84,0                      | 15,3                        | < 0,001 |
| Гипертоническая болезнь                  | 74,4                      | 25,4                        | < 0,001 |
| Дислипидемия                             | 73,3                      | 26,1                        | < 0,001 |
| Хроническая болезнь почек                | 78,0                      | 22,0                        | < 0,001 |
| Анемия                                   | 72,1                      | 27,3                        | < 0,001 |
| Гиперурикемия                            | 36,2                      | 13                          | < 0,001 |
| Хроническая обструктивная болезнь лёгких | 16,4                      | 17,1                        | 0,4     |
| Нарушения ритма                          | 28,4                      | 44,3                        | 0,01    |

**Примечание.** Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия.

ентами без ИБС (за исключением хронической обструктивной болезни лёгких).

Сравнительная оценка исходов течения ХСН в обеих группах представлена на рисунке 2.



**Рис. 2.** Сравнительный анализ исходов хронической сердечной недостаточности в обследуемых группах (%)

**Fig. 2.** Comparative analysis of chronic heart failure outcomes in the examined groups (%)

Анализ полученных данных показал, что в группе пациентов с ХСН в комбинации с ИБС значительно преобладало количество случаев госпитализированных больных по сравнению с пациентами без ИБС. Причины повторных госпитализаций в группах представлены в таблице 8.

В группе пациентов с ИБС преобладало количество случаев острой декомпенсации сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома. В группе пациентов с неишемической этиологией преобладало количество случаев нарушений ритма.

Сравнительная оценка частоты наиболее часто встречающихся комбинаций сопутствующих состояний при госпитализациях пациентов обследуемых групп представлена в таблице 9.

За наблюдаемый период в группе пациентов с ХСН неишемической этиологии наблюдалось больше случаев летального исхода.

В таблице 10 представлены наиболее распространённые комбинации сопутствующих заболеваний, которые были выявлены у умерших пациентов в обеих группах.

В группе пациентов с ХСН и ИБС количество смертельных исходов было особенно высоким среди тех, кто страдал сахарным диабетом, гипертонической болезнью и хронической болезнью почек. В группе пациентов с ХСН неишемической этиологии превалировали случаи, когда пациенты имели нарушения сердечного ритма и гипертоническую болезнь.

Для оценки связи коморбидных состояний с исходами ХСН в группах выполнен регрессионный анализ (табл. 11, 12). В группе пациентов с ХСН ишемической этиологии значимыми сопутствующими патологиями, ассоциированными со случаями госпитализаций и смертельными исходами, были хроническая болезнь почек, гипертоническая болезнь и сахарный диабет. В группе пациентов с ХСН неишемической этиологии значимыми факторами явились нарушение ритма и гипертоническая болезнь.

**ТАБЛИЦА 8**  
АНАЛИЗ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ В ТЕЧЕНИЕ  
НАБЛЮДАЕМОГО ПЕРИОДА

**TABLE 8**  
ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS DURING  
THE OBSERVED PERIOD

| Параметр                                       | % от всех пациентов<br>группы с ИБС | % от всех пациентов<br>группы без ИБС | <i>p</i> |
|------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Всего за два года                              | 40,2                                | 32,4                                  | 0,04     |
| Острая декомпенсация сердечной недостаточности | 22                                  | 9                                     | 0,01     |
| Фибрилляция предсердий                         | 9,1                                 | 17,1                                  | 0,005    |
| Внебольничная пневмония                        | 2,1                                 | 3,1                                   | 0,9      |
| Инсульт                                        | 2                                   | 2                                     | 0,3      |
| Острый коронарный синдром                      | 5                                   | 1                                     | 0,001    |

**ТАБЛИЦА 9**  
СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ  
И АССОЦИИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ  
В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

**TABLE 9**  
COMPARISON OF HOSPITALIZATION RATES  
AND ASSOCIATED CONDITIONS IN THE STUDY  
GROUPS

| Сопутствующая патология                | ХСН с ИБС, %<br>( <i>n</i> = 145) | ХСН без ИБС, %<br>( <i>n</i> = 100) | <i>p</i> |
|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------|
| СД 2-го типа + ГБ + ХБП + дислипидемия | 37,3                              | 11                                  | 0,013    |
| СД 2-го типа + ГБ + ХБП + анемия       | 78,4                              | 13                                  | 0,001    |
| Нарушение ритма                        | 4,4                               | 5                                   | 0,1      |
| Нарушения ритма + ГБ                   | 25,3                              | 49,1                                | 0,3      |

**Примечание.** СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ХБП – хроническая болезнь почек. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия.

**ТАБЛИЦА 10**  
СРАВНЕНИЕ СМЕРТЕЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ  
И АССОЦИИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ  
В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

**TABLE 10**  
COMPARISON OF FATAL OUTCOMES  
AND ASSOCIATED CONDITIONS IN THE STUDY  
GROUPS

| Сопутствующая патология                | ХСН с ИБС, %<br>( <i>n</i> = 145) | ХСН без ИБС, %<br>( <i>n</i> = 100) | <i>p</i> |
|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------|
| СД 2-го типа + ГБ + ХБП + дислипидемия | 10,2                              | 1,7                                 | 0,08     |
| СД 2-го типа + ГБ + ХБП + анемия       | 22,4                              | 2,0                                 | 0,09     |
| Нарушение ритма                        | 1,6                               | 13,3                                | 0,001    |
| Нарушения ритма + ГБ                   | 2,04                              | 45,3                                | 0,001    |

**Примечание.** СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ХБП – хроническая болезнь почек. Оценка статистических различий проведена с помощью z-критерия.

ТАБЛИЦА 11

ОЦЕНКА АССОЦИИ СОПУТСТВУЮЩИХ СОСТОЯНИЙ СО СЛУЧАЯМИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

TABLE 11

EVALUATION OF THE ASSOCIATION OF COMORBID CONDITIONS WITH HOSPITALIZATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

| Сопутствующая патология | ХСН с ИБС |                |       |        | ХСН без ИБС |                |       |        |
|-------------------------|-----------|----------------|-------|--------|-------------|----------------|-------|--------|
|                         | R         | R <sup>2</sup> | β     | p      | R           | R <sup>2</sup> | β     | p      |
| ХБП                     | 0,41      | 0,39           | 0,003 | 0,001* | 0,03        | 0,01           | 0,2   | 0,42   |
| ГБ                      | 0,32      | 0,36           | 0,01  | 0,02*  | 0,02        | 0,007          | 0,8   | 0,31   |
| СД                      | 0,39      | 0,34           | 0,02  | 0,03*  | 0,07        | 0,09           | 0,35  | 0,89   |
| Анемия                  | 0,01      | 0,03           | 0,4   | 0,05   | 0,01        | 0,06           | 0,05  | 0,11   |
| Нарушения ритма         | 0,01      | 0,03           | 0,049 | 0,06   | 0,51        | 0,56           | 0,001 | 0,001* |
| Дислипидемия            | 0,48      | 0,45           | 0,02  | 0,004* | 0,09        | 0,07           | 0,44  | 0,09   |

**Примечание.** СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ХБП – хроническая болезнь почек; \* – статистически значимая модель.

ТАБЛИЦА 12

ОЦЕНКА АССОЦИИ СОПУТСТВУЮЩИХ СОСТОЯНИЙ СО СМЕРТЕЛЬНЫМИ СЛУЧАЯМИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

TABLE 12

EVALUATION OF THE ASSOCIATION OF COMORBID CONDITIONS WITH DEATHS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

| Сопутствующая патология | ХСН с ИБС |                |       |        | ХСН без ИБС |                |      |        |
|-------------------------|-----------|----------------|-------|--------|-------------|----------------|------|--------|
|                         | R         | R <sup>2</sup> | β     | p      | R           | R <sup>2</sup> | β    | p      |
| ХБП                     | 0,35      | 0,33           | 0,003 | 0,004* | 0,02        | 0,01           | 0,02 | 0,2    |
| ГБ                      | 0,34      | 0,37           | 0,001 | 0,03*  | 0,02        | 0,01           | 0,48 | 0,003* |
| СД                      | 0,24      | 0,54           | 0,04  | 0,003* | 0,04        | 0,09           | 0,53 | 0,98   |
| Анемия                  | 0,02      | 0,05           | 2,3   | 0,9    | 0,04        | 0,07           | 1,03 | 0,5    |
| Нарушения ритма         | 0,46      | 0,28           | 0,017 | 0,8    | 0,35        | 0,38           | 0,03 | 0,02*  |
| Дислипидемия            | 0,01      | 0,06           | 0,05  | 0,11   | 0,01        | 0,03           | 0,4  | 0,05   |

**Примечание.** СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; ХБП – хроническая болезнь почек; \* – статистически значимая модель.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В современной системе здравоохранения Индии существует проблема недостаточного охвата и контроля пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Распространённость этого заболевания неуклонно растёт, а медицинская помощь не всегда доступна для всех нуждающихся [10]. В результате количество случаев декомпенсации ХСН и связанных с ней смертей неуклонно растёт. По данным Национального реестра сердечной недостаточности Индийского колледжа кардиологии (ICCNHFR), основными причинами декомпенсации ХСН являются возраст, нарушение функции почек и низкая приверженность пациентов к рекомендованной терапии [11–13]. Проспективное исследование, проведённое на севере Индии и охва-

тившее 428 пациентов, выявило, что ХСН ишемической этиологии чаще ассоциируется с высокой частотой декомпенсации и смертностью. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет в Индии сильно ассоциированы со смертностью [14]. Однако, по данным литературного обзора, нами не было обнаружено каких-либо сведений о частоте смертности среди лиц индийской популяции с ХСН, вызванной другими причинами. Исследование института последипломного медицинского образования и исследований в Чандигархе, проведённое на севере Индии, выявило, что очень важным фактором исхода для пациентов с ХСН в Индии является низкая степень приверженности к назначенной терапии, соблюдению рекомендаций, высокая частота развития инфекций и недостаточность медицинского наблюдения [15].

В открытых источниках нам не удалось найти крупных исследований, посвящённых оценке исходов пациентов с ХСН неишемической этиологии в Индии. Однако опыт международной практики лечения таких пациентов показывает, что раннее выявление генетически обусловленных патологий может значительно снизить риск осложнений и улучшить прогноз для этих больных [16, 17].

В ходе исследования было установлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии чаще встречаются такие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, дислипидемия, хроническая болезнь почек, анемия и гиперурикемия, по сравнению с больными, у которых сердечная недостаточность имеет неишемическую природу. Также в группе пациентов с ишемической этиологией ХСН выявлено преобладание случаев госпитализаций в течение наблюдаемого периода. Сопутствующие состояния, описанные ранее, ассоциировались с госпитализацией в группе пациентов с ишемической этиологией ХСН. Однако в группе пациентов с неишемической этиологией ХСН отмечалась значимо более высокая частота смертельных исходов, которая имела статистическую ассоциацию с фибрилляцией предсердий.

По мнению автора из Индии, а также результатов литературного обзора повышенная частота смертельных исходов в группе пациентов с ХСН неишемической этиологии обусловлена недостаточным наблюдением таких пациентов. С учётом выявленной ассоциации фибрилляции предсердий со смертельными исходами, требуется более тщательный мониторинг таких пациентов, обсуждение возможности контроля ритма либо частоты сердечных сокращений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты из южных районов Индии, с хронической сердечной недостаточностью, развившейся в результате ишемической болезни сердца, демонстрируют повышенную тенденцию к госпитализации в сравнении с пациентами, страдающими хронической сердечной недостаточностью, вызванной другими причинами. Такие ассоциированные состояния как сахарный диабет, хроническая болезнь почек и гипертоническая болезнь в данной группе ассоциируются со смертельными исходами. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью неишемической этиологии имеют более высокую частоту смертельных исходов. В данной группе выявлена значимая ассоциация с нарушением ритма, что указывает на недостаточный мониторинг таких пациентов.

### Ограничения исследования

Выполнение данного исследования имело некоторые ограничения. Для установления причины смерти проведение патологоанатомического вскрытия

умерших больных, ввиду определённых национальных и религиозных аспектов, было невозможным.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Драпкина О.М., Бойцов С. А., Омеляновский В.В. Социальноэкономический ущерб, обусловленный хронической СН в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(6): 4490. [Drapkina O.M., Boytsov S.A., Omelyanovsky V.V. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(6): 4490. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4490>
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29(11): 6162. [2024 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(11): 6162. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>
3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
4. Agarwal A., Mohanan P.P., Kondal D., Chopra A., Baldrige A.S., Davies D., et al. Presentation, management, and in-hospital outcomes of patients with acute heart failure in South India by sex: A secondary analysis of a prospective, interrupted time series study. *Glob Heart*. 2021; 16(1): 63. <https://doi.org/10.5334/gh.1043>
5. Pradeepa R., Mohan V. Epidemiology of type 2 diabetes in India. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69(11): 2932-2938. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1627\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1627_21)
6. Lawson C.A., Tay W.T., Bernhardt L., Richards A.M., Zaccardi F., Tromp J., et al.; ASIAN-HF Investigators. Association between diabetes, chronic kidney disease, and outcomes in people with heart failure from Asia. *JACC Asia*. 2023; 3(4): 611-621. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.03.005>
7. Vaidya V., Dhiman R.S., Mittal A., Khullar M., Sharma M., Bahl A. Genotyping Indian patients with primary cardiomyopathies – analysis of database. *Indian Heart J*. 2023; 75(1): 43-46. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2022.12.007>
8. Sivasankaran S. Restrictive cardiomyopathy in India: The story of a vanishing mystery. *Heart*. 2009; 95(1): 9-14. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.148437>
9. Biswas A., Das S., Kapoor M., Seth S., Bhargava B., Rao V.R. Epidemiology of cardiomyopathy – a clinical and genetic study of hypertrophic cardiomyopathy: The EPOCH-H study. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*. 2018; 1(2): 143-149. <https://doi.org/10.4103/2395-5414.166323>
10. Dixit R., Rai S.K., Yadav A.K., Lakhota S., Agrawal D., Kumar A., et al. Epidemiology of congenital heart

disease in India. *Congenit Heart Dis.* 2015; 10(5): 437-446. <https://doi.org/10.1111/chd.12220>

11. Jayagopal P.B., Sastry S.L., Nanjappa V., Abdul-lakutty J., Joseph J., Vaidyanathan P.R., et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes in patients with acute decompensated heart failure: Results from Indian College of Cardiology National Heart Failure Registry (ICCNHFR). *Int J Cardiol.* 2022; 356: 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.021>

12. Onteddu S.H., Wangchuk G., Sharma A.J., Mohan J.C. Acute decompensated heart failure in a North Indian community hospital: Demographics, clinical characteristics, comorbidities and adherence to therapy. *Indian Heart J.* 2020; 72(1): 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.03.004>

13. Singhal A.K., Singh G., Singh S.K., Karunanand B., Agrawal S. Role of Pro-BNP in predicting outcome in acute heart failure patient presenting to a medical emergency: An observational study from North India. *Family Med Prim Care.* 2023; 12(12): 3156-3159. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_853\\_23](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_853_23)

14. Bhatia M.S., Sharda S.C., Attri R., Pannu A.K., Dahiya N. Correlation of mortality with Pro-BNP and precipitating factors of acute heart failure in patients presenting to a medical emergency of tertiary care hospital: An observational study from North India. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26(18): 6459-6468. [https://doi.org/10.26355/eur-rev\\_202209\\_29745](https://doi.org/10.26355/eur-rev_202209_29745)

15. Maron B.J., Desai M.Y., Nishimura R.A., Spirito P., Rakowski H., Towbin J.A., et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(4): 390-414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>

16. Dingu J.N., Hardy-Wallace A., Dimarco A.D., Savage H.O. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* 2024; 21(4): 428-438. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00654-0>

17. Kaul U., Das M.K., Agarwal R., Bali H., Bingi R., Chandra S., et al. Consensus and development of document for management of stabilized acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction in India. *Indian Heart J.* 2020; 72(6): 477-481. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.09.007>

#### Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

#### Вклад авторов

Анкудинов А.С. – разработка дизайна исследования, оценка результатов и их обсуждение;  
Суман О.С. – первичный сбор материала, соответствие критериям включения/невключения/исключения;  
Толкачев К.С. – стилистическая коррекция, статистическая обработка материала.

#### Информация об авторах

**Анкудинов Андрей Сергеевич** – д.м.н., профессор кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

**Суман Оман Соман** – PhD, врач кардиолог Медицинский центр Lifeline, 322, Султанат Оман, Сохар, Фаладж Аль-Кабайль, почтовый ящик 95. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9981-1940>

**Толкачев Константин Сергеевич** – к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5709-5851>

#### Для переписки

Анкудинов Андрей Сергеевич, [andruhin.box@ya.ru](mailto:andruhin.box@ya.ru)

#### Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

#### Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

#### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

#### Authors' contribution

Ankudinov A.S. – development of research design, evaluation of results and their discussion;  
Suman O.S. – primary collection of material, compliance with inclusion/non-inclusion/exclusion criteria;  
Tolkachev K.S. – stylistic correction, statistical processing of material.

#### Information about the authors

**Andrey S. Ankudinov** – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Simulation Technologies and Emergency Medical Care, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

**Oman Soman Suman** – PhD, Cardiologist, Lifeline Medical Centre, 322, Sultanate of Oman, Sohar, Falaj Al Qabail, P.O. Box 95. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9981-1940>

**Konstantin S. Tolkachev** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Surgery, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5709-5851>

#### Corresponding author

Andrey S. Ankudinov, [andruhin.box@ya.ru](mailto:andruhin.box@ya.ru)

Получена 09.04.2025  
Принята 17.05.2025  
Опубликована 10.06.2025

Received 09.04.2025  
Accepted 17.05.2025  
Published 10.06.2025



<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-64-70>



## ПОРАЖЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СУИЦИДАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Изатулин В.Г., Макарова О.А., Акудович Н.В., Шашкова О.Н.

Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Особое место среди химических отравлений занимают суицидальные отравления, которые совершаются на фоне предшествующей психотравмирующей ситуации. До настоящего времени не выяснено, как стрессовые состояния влияют на характер острого отравления, и каким образом реагируют на химическую агрессию надпочечники. Отсутствуют исследования, посвящённые изучению морфофункциональных изменений надпочечников при суицидах, вызванных различными химическими веществами. Понимание механизмов токсического воздействия может иметь значительные клинические и экспериментальные последствия для понимания адаптационных процессов в организме.

**Цель работы.** Изучить изменение структуры надпочечников крыс при моделировании суицидальных отравлений в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 135 беспородных крысах-самцах. Отравление уксусной кислотой моделировали на двух группах животных: 1-я – предварительно подвергалась острому (6-часовому) стрессу; 2-я – хроническому (14-суточному) стрессу. В качестве токсиканта использовали 30%-й раствор уксусной кислоты, вводимый однократно в количестве 0,5 мл. Сроки наблюдения составляли от 1 до 15 суток. Уровень стресса и морфофункциональное состояние надпочечников определяли по содержанию кортикостерона, пролактина, гидроперекисей, липидов. Определяли вес железы, ширину, степень поражения и изменение структуры коркового вещества. Статистическая значимость различий между изучаемыми группами оценена с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

**Результаты.** Преморбидное состояние существенно изменило реакцию надпочечников на химическую агрессию. Острый стресс обуславливает увеличение массы надпочечников, понижает в кортикоцитах запасы пластического материала. Одновременно отмечается повышение содержания кортикостерона и пролактина в плазме крови. При отравлении уксусной кислотой после 14-суточного стресса наблюдается выраженное поражение коры надпочечников.

**Выводы.** Глубина поражения надпочечников при суицидальных отравлениях напрямую ассоциируется с преморбидным стрессовым состоянием. Наибольшие структурные изменения в коре надпочечников отмечаются при сочетании отравления с хроническим преморбидным стрессом. Острый преморбидный стресс, предшествующий суицидальному отравлению, способствует повышению резистентности организма к токсиканту.

**Ключевые слова:** суицид, отравление уксусной кислотой, поражение надпочечников

**Для цитирования:** Изатулин В.Г., Макарова О.А., Акудович Н.В., Шашкова О.Н. Поражение надпочечников при моделировании суицидальных отравлений в эксперименте. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 64-70. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-64-70>

## DAMAGE TO THE ADRENAL GLANDS IN THE SIMULATION OF SUICIDE POISONING IN EXPERIMENT

Vladimir G. Izatulin, Olga A. Makarova, Natalya V. Akudovich, Olga N. Shashkova

Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Suicidal poisonings occupy a special place among chemical poisonings, which occurs against the background of a previous psychotraumatic situation. To date, it has not been clarified how stress conditions affect the nature of acute poisoning, and how the adrenal glands react to chemical aggression. There are no studies devoted to the study of morphofunctional changes of the adrenal glands in suicides caused by various chemicals. Understanding the mechanisms of toxic effects can have significant clinical and experimental implications for understanding adaptive processes in the body.

**The aim of the work.** To study changes in the structure of the adrenal glands of rats during experimental modeling of suicidal poisoning.

**Materials and methods.** The experiment was performed on 135 outbred male rats. Acetic acid poisoning was modeled on two groups of animals. Group 1 was previously subjected to acute (6-hour) stress, Group 2 – to chronic (14-day) stress. A 30 % solution of acetic acid was used as a toxicant, which was administered once in an amount of 0.5 mL. The observation period ranged from 1 to 15 days. The stress level and morphofunctional state of the adrenal glands were determined by the content of corticosterone, prolactin, hydroperoxides and lipids. The weight of the gland, the width of the cortical substance and its zones, the degree of damage and the change in the structure of the cortical substance were determined. The statistical significance of the differences between the studied groups was assessed using the nonparametric Mann – Whitney test.

**Results.** The premorbid state significantly changed the adrenal glands response to chemical aggression. Acute stress causes an increase in the adrenal glands mass; it lowers the reserves of plastic material in corticocytes. At the same time, there is an increase in the content of corticosterone and prolactin in blood plasma. Acetic acid poisoning after 14 days of stress causes severe damage to the adrenal cortex.

**Conclusion.** The depth of damage to the adrenal glands in suicidal poisoning is directly associated with premorbid stress. The greatest structural changes in the adrenal cortex are observed when poisoning is combined with chronic premorbid stress. Acute premorbid stress preceding suicidal poisoning increases the body's resistance to the toxicant.

**Key words:** *suicide, acetic acid poisoning, adrenal damage*

**For citation:** Izatulin V.G., Makarova O.A., Akudovich N.V., Shashkova O.N. Damage to the adrenal glands in the simulation of suicide poisoning in experiment. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 64-70. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-64-70>

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, уровень суицидов значительно возрос за последние десятилетия, что требует внимания к его причинам и последствиям [1]. Суицидальные отравления – один из распространённых методов самоповреждения, и понимание биологических механизмов, которые могут подтолкнуть человека к такому шагу, становится крайне важным.

Химические отравления в научной литературе описаны достаточно подробно, но тем не менее в настоящее время их изучение не потеряло своей актуальности. Особое место среди них занимают суицидальные отравления.

Так, если случайные отравления совершаются, как правило, на фоне неизменённого психоэмоционального состояния, то суицидальным отравлениям обычно предшествует острый или хронический стресс [2–5]. Суициды в состоянии аффекта наблюдаются, как правило, после острого непродолжительного стресса. В другом случае приём токсиканта возможен после продолжительного психоэмоционального состояния. Согласно учению о стрессе, очевидно, что в первом варианте отравление реализуется в стадию тревоги, а во втором – в стадию истощения стресс-реакции [6, 7].

Общеизвестно, что органы эндокринной системы принимают активное участие в формировании реакции организма на воздействие любого экстремального фактора. Ведущую роль в этом ответе играют надпочечники [8–12]. Адреналовые железы за счёт своей высокой лабильности осуществляют экстренную морфофункциональную перестройку органа. За счёт этого происходит активация секреции адаптивных гормонов, которые необходимы для восстановления нарушенного гомеостаза.

Последнее обстоятельство даёт основание предположить, что исходное состояние надпочечников и их адекватный ответ на химическую агрессию в значительной мере могут повлиять как на течение отравления, так и на исход процесса в целом [13].

На основании вышеизложенного была определена **цель исследования**: изучить изменение структуры надпочечников крыс при моделировании суицидальных отравлений в эксперименте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 135 беспородных крысах самцах, на которых моделировали отравление уксусной кислотой. Используемые в эксперименте модели отравления были максимально приближены к клиническим вариантам суицидальных отравлений у людей. Масса животных составляла  $152,0 \pm 9,1$  г. Животные в эксперименте были распределены на две группы: 1-я группа – 65 крыс (острый стресс с последующей затравкой уксусной

кислотой); 2-я группа – 65 крыс (хронический стресс с последующей затравкой уксусной кислотой). Группа интактных животных состояла из 5 особей. Экспериментальная работа выполнена согласно директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по защите животных, использующихся для научных целей. Перед затравкой животные, согласно группе эксперимента, подвергались воздействию острого (6-часового) или хронического (14-суточного) стресса по методике Н.С. Kim и соавт. [14]. После у 5 животных в каждой группе определяли исходное (преморбидное) состояние надпочечников и содержание гормонов в крови. Остальных животных подвергали затравке уксусной кислотой. Токсикантом для затравки служила 30%-я уксусная кислота, которую вводили через катетер в желудок однократно в объёме 0,5 мл.

Наблюдение за содержанием гормонов и морфофункциональным состоянием надпочечников осуществляли на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е и 15-е сутки эксперимента (по 10 животных на каждый срок). Эндокринный статус животных оценивали по содержанию в крови кортикостерона и пролактина, определяли содержание гидроперекисей липидов и малонового диальдегида (ГПЛ и МДА) [15].

Определяли массу животных, массу надпочечников, ширину корковой части надпочечников и его зон. Определяли содержание фосфолипидов и гликогена. Вычисляли относительные объёмы кровеносных сосудов, паренхимы и стромы, степень поражения коркового вещества и митотическую активность кортикоцитов.

Для обработки результатов исследования использовали компьютерные программы STATISTICA 10.1, Excel, Windows 2010. Выборки данных проверяли на наличие и отсутствие нормального распределения (частотная гистограмма, критерий Шапиро – Уилка). Результаты представлены медианой (Me) с указанием первого ( $Q_1$ ) и третьего ( $Q_3$ ) квартиля вариационного ряда. Статистическая значимость различий между изучаемыми группами оценена с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы эксперимента убедительно продемонстрировали, что преморбидный стресс существенно изменяет как морфофункциональное состояние надпочечников, так и уровень исследуемых гормонов.

Было установлено, что минимальный уровень кортикостерона в крови регистрируется после 14-суточного стресса –  $23,8 \pm 0,6$  нмоль/л, а у животных после острого стресса он был выше в 2 раза –  $48,7 \pm 0,82$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные результаты выявлены и при определении содержания пролактина, уровень которого у интактных животных составляет 22,4 нмоль/л. Но содержание этого гормона у животных исследуемых

групп различается более чем в 4 раза ( $p < 0,05$ ). Если при 14-суточном стрессе уровень этого гормона был всего  $28,4 \pm 1,4$  нмоль/л, то после кратковременного стресса он отмечался на уровне  $116,3 \pm 2,7$  нмоль/л.

Надпочечники у животных в группах эксперимента различаются как по массе, так и по своему морфофункциональному состоянию. Масса надпочечников у интактных крыс составляет  $70,3 \pm 2,3$  мг. После 6-часового стрессирования их масса увеличивалась на 14 %, тогда как после двухнедельного стресса она, напротив, уменьшилась на 18 % ( $p < 0,05$ ).

Нарушения произошли и в гистоструктуре надпочечников. Существенно изменилась толщина коркового вещества. Относительно короткой преморбидный стресс (6 часов) приводит к гипертрофии коркового вещества, толщина которого достигает  $764,5 \pm 3,9$  мкм. Хронический стресс сопровождается снижением его толщины до  $664,6 \pm 5,3$  мкм (табл. 1).

Изменения микроструктуры в железах после острого стрессирования заключаются в следующем: существенно увеличиваются размеры кортикоцитов, более чем в 4 раза снижается их митотическая активность, в клетках уменьшается содержание веществ, необходимых для синтеза глюкокортикоидов. Гипертрофия коркового вещества надпочечников сопровождается изменением стромально-паренхима-

тозных взаимоотношений. Существенно увеличивается объём сосудистого русла при незначительном уменьшении удельной доли эндокриноцитов.

Более значительные изменения гистоструктуры и эндокринного статуса наблюдаются после хронического стресса в надпочечниках у крыс 2-й группы. Так, содержание исследуемых гормонов у них снижается ниже уровня интактных животных, а уровень ГПЛ и МДА повышается в 2,4 и 1,8 раза соответственно (табл. 2, 3). Масса животных и масса желез уменьшаются на 10 и 18 % соответственно. Выраженная гипотрофия коры изменяет её сосудисто-паренхиматозные взаимоотношения: уменьшается доля сосудов, но одновременно увеличивается относительный объём стромы. Размеры кортикоцитов и объём ядер увеличиваются в 4,2 раза, но подавляется их митотическая активность. В клетках снижаются запасы пластического материала. При этом более 5 % кортикоцитов находятся в состоянии некробиоза.

Результаты эксперимента показали, что преморбидные состояния существенно изменили реакцию надпочечников на отравление. Установлено, что наиболее высокий уровень кортикостерона и пролактина при затравке регистрируется после шестичасового стресса. Содержание кортикостерона к концу первых суток увеличивается в 1,25, а пролактина – в 3,5 раза.

ТАБЛИЦА 1

ТОЛЩИНА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП (мкм), КРИТЕРИЙ МАННА – УИТНИ;  $Me$  (Q1; Q3)

| Экспериментальная группа | Группа интактных крыс   | Исходный уровень (после стресса) | Сроки забора материала после затравки |                          |                          |                          |                          |                         |
|--------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
|                          |                         |                                  | 1-е сутки                             | 3-и сутки                | 5-е сутки                | 7-е сутки                | 10-е сутки               | 14-е сутки              |
| 1-я                      | 708,6<br>(701,4; 708,8) | 764,5<br>(761,2; 767,2)          | 762,8<br>(758,4; 767,2)               | 751,8<br>(749,8; 755,1)  | 737,2<br>(733,8; 741,0)  | 691,2<br>(688,3; 700,1)  | 658,5<br>(653,8; 661,8)  | 645,0<br>(642,8; 649,1) |
| 2-я                      |                         | 674,6*<br>(639,1; 678,4)         | 635,7*<br>(631,5; 640,1)              | 656,6*<br>(649,7; 660,7) | 642,2*<br>(638,9; 644,6) | 620,7*<br>(618,9; 626,4) | 613,4*<br>(609,2; 617,6) | 587,0<br>(584,5; 592,7) |

Примечание: \* – статистически значимое отличие от показателей животных 1-й группы.

TABLE 1

THICKNESS OF THE ADRENAL CORTEX OF THE STUDY GROUPS ( $\mu\text{m}$ ), MANN – WHITNEY CRITERION;  $Me$  (Q1; Q3)

ТАБЛИЦА 2

СОДЕРЖАНИЕ ГПЛ В НАДПОЧЕЧНИКАХ У ИССЛЕДУЕМЫХ ЖИВОТНЫХ (нмоль/г), КРИТЕРИЙ МАННА – УИТНИ,  $Me$  (Q1; Q3)

| Экспериментальная группа | Группа интактных крыс | Исходный уровень (после стресса) | Сроки забора материала после затравки |                       |                       |                       |                      |                      |
|--------------------------|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|                          |                       |                                  | 1-е сутки                             | 3-и сутки             | 5-е сутки             | 7-е сутки             | 10-е сутки           | 14-е сутки           |
| 1-я                      | 25,1<br>(24,5; 25,7)  | 45,1<br>(44,3; 45,9)             | 47,5<br>(46,7; 48,3)                  | 44,0<br>(43,3; 44,7)  | 37,1<br>(35,6; 38,6)  | 26,8<br>(25,6; 28,0)  | 26,1<br>(25,2; 27,0) | 25,0<br>(24,3; 25,7) |
| 2-я                      |                       | 58,8*<br>(57,0; 60,6)            | 64,1*<br>(62,0; 66,2)                 | 86,9*<br>(85,7; 88,1) | 50,1*<br>(48,8; 51,4) | 37,3*<br>(36,5; 38,1) | 30,6<br>(29,9; 31,3) | 26,2<br>(24,7; 27,7) |

Примечание: \* – достоверное отличие от показателей животных 1-й группы.

TABLE 2

CONTENT OF LIPID HYDROPEROXIDES IN THE ADRENAL GLANDS OF THE STUDIED ANIMALS (nmol/g), MANN – WHITNEY CRITERION,  $Me$  (Q1; Q3)

ТАБЛИЦА 3

СОДЕРЖАНИЕ МДА В НАДПОЧЕЧНИКАХ  
У ИССЛЕДУЕМЫХ ЖИВОТНЫХ (нмоль/г), КРИТЕРИЙ  
МАННА – УИТНИ, *Me* (Q1; Q3)

| Экспери-<br>ментальная<br>группа | Группа<br>интактных<br>крыс | Исходный<br>уровень<br>(после стресса) | Сроки забора материала после затравки |                       |                     |                    |                   |                   |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|                                  |                             |                                        | 1-е<br>сутки                          | 3-и<br>сутки          | 5-е<br>сутки        | 7-е<br>сутки       | 10-е<br>сутки     | 14-е<br>сутки     |
| 1-я                              | 6,1<br>(5,5; 6,7)           | 8,6<br>(8,0; 9,2)                      | 9,2<br>(8,9; 9,6)                     | 8,2<br>(7,5; 9,1)     | 6,3<br>(5,8; 6,8)   | 6,1<br>(6,7; 6,5)  | 6,0<br>(5,7; 6,3) | 5,8<br>(5,4; 6,3) |
| 2-я                              |                             | 10,6*<br>(9,9; 11,3)                   | 14,6*<br>(13,6; 15,8)                 | 12,7*<br>(11,6; 13,8) | 9,3*<br>(8,0; 10,6) | 8,1*<br>(7,2; 9,0) | 7,0<br>(6,4; 7,7) | 6,5<br>(5,8; 7,2) |

Примечание: \* – достоверное отличие от показателей животных 1-й группы.

TABLE 3

MDA CONTENT IN THE ADRENAL GLANDS  
OF THE STUDIED ANIMALS (nmol/g), MANN – WHITNEY  
CRITERION, *Me* (Q1; Q3)

В то же время, у животных при отравлении уксусной кислотой после хронического стресса уровень гормонов в течение первых суток сохранялся невысоким. Вероятно, это обусловлено снижением возможностей как стресс-реализующих, так и стресс-лимитирующих систем в преморбидный период. У животных этой группы наблюдается значительная альтерация коркового вещества, о чём свидетельствует высокое содержание продуктов перекисного окисления липидов. Уровень МДА уже в первые сутки отравления повышается в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Также следует отметить и то, что в 1-й группе животных гипертрофия коркового вещества достигает своего пика на 1-е – 3-и сутки отравления, тогда как после хронического стресса она отмечается только на 3-и – 5-е сутки и менее выражена. Причём альтерация паренхимы надпочечников отмечается только у животных 2-й группы. На 1-е сутки объём поражения – на уровне 4,7 %, на 5-е сутки процесса он достигал 8,3 %.

У животных 1-й группы содержание гликогена в кортикоцитах к 1-м суткам отравления снижается в 1,3 раза, а к 7-м суткам в 4 раза. Но к завершению эксперимента (15-м суткам) его количество восстанавливается более чем наполовину.

У животных второй группы к 1-м суткам отравления запасы гликогена в клетках коры сокращаются в 11 раз, а на 3-и сутки гликоген не определяется вовсе. Подобная картина отмечается и по содержанию фосфолипидов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ гистологических изменений показал, что тяжесть поражения надпочечников при суицидальных отравлениях ассоциирована с преморбидным состоянием адреналовых желёз. Это было показано и ранее на обширном материале в экспериментах. В этой связи выявлено, что при отравлениях на фоне хронического стрессирования отмечается не только более выраженная морфофункциональная перестройка надпочечников, о чём свидетельствует

изменение гормоногенеза, но и значимые поражения паренхимы органа.

Проецируя результаты проверенного эксперимента на клинические наблюдения суицидальных отравлений, можно отчасти объяснить возникающие различия в клиническом течении отравлений уксусной кислотой, а также в исходах патологического процесса.

Результаты эксперимента ещё раз убедительно показывают, что острый и хронический стрессы оказывают влияние на гипоталамо-гипофиз-надпочечниковую и адренергическую системы организма. Это приводит к изменению выброса стрессорных и стресслимитирующих гормонов, вызывая структурные изменения коры надпочечников. В ходе проведённого эксперимента установлены и существенные различия в исследуемых вариантах отравлений.

Исследование продемонстрировало значительные различия в поражении надпочечников в контексте суицидальных отравлений в зависимости от преморбидного стресса. Реакция коркового вещества надпочечников на кратковременный стресс, предшествующий отравлению, приводит к увеличению выброса глюкокортикоидов и пролактина, что в свою очередь способствует повышению резистентности животных к токсическим веществам. Результаты эксперимента подчёркивают важность учёта стереотипных стрессовых реакций при анализе механизмов токсического воздействия и могут иметь значительные клинические и экспериментальные последствия для понимания адаптационных процессов в организме.

Исследования показали, что хронический стресс в сочетании с отравлением уксусной кислотой ведёт к истощению запасов пластического материала в кортикоцитах. Это приводит к снижению синтеза глюкокортикоидов, что существенно снижает резистентность организма к экстремальным факторам, в том числе токсикантам. В результате наблюдается значительная токсико-стрессорная альтерация коркового вещества надпочечников. По данным работы B.S. McEwen [16], длительное воздействие стресса вызывает гипертрофию коркового вещества надпочечников, что сопровождается уве-



личением выброса кортизола. Однако при длительном стрессе наблюдается истощение резервов кортикостероидов, что согласуется с нашими выводами об истощении пластического материала в кортикоцитах. Наши данные также согласуются с результатами экспериментов на животных [17], где было показано, что хронический стресс приводит к снижению массы надпочечников на 10–15 % и снижению уровня кортизола на 25–30 %.

## ВЫВОДЫ

Глубина поражения надпочечников при суицидальных отравлениях напрямую ассоциируется с преморбидным стрессовым состоянием. Наибольшие структурные изменения в коре надпочечников отмечаются при сочетании отравления с хроническим преморбидным стрессом: снижение его толщины до  $664,6 \pm 5,3$  мкм; сокращение запасов гликогена в клетках коры в 11 раз; альтерация паренхимы до 8,3 %; повышение уровней ГПЛ и МДА (в 2,4 и 1,8 раза соответственно); уменьшение массы животных и желёз на 10 и 18 %.

При кратковременном стрессе, предшествующем отравлению, масса надпочечников увеличивалась на 14 %, гипертрофия коры надпочечников достигала  $764,5 \pm 3,9$  мкм. Альтерации паренхимы не наблюдалось, снижение уровня гликогена было незначительное. Таким образом, можно заключить, что острый преморбидный стресс, предшествующий суицидальному отравлению, способствует повышению резистентности организма к токсикантам, что и обуславливает незначительные поражения желёз.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Chrousos G.P. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(7): 374-381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
2. Knezevic E., Nenic K., Milanovic V., Knezevic N.N. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*. 2023; 12(23): 2726. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>
3. Джанболотов С.Т., Мукашев М.Ш. Взаимозависимые изменения кортизола в крови и пучковой зоны надпочечников при суицидальной смерти. *Судебная медицина: вопросы, проблема, экспертная практика*. 2020; 7(28): 95-103. [Dzhanbolotov S.T., Mukashev M.Sh. Interdependent changes in blood cortisol and zona fasciculata of the adrenal glands in suicidal death]. *Sudebnaya meditsina: voprosy, problema, ekspertnaya praktika*. 2020; 7(28): 95-103. (In Russ.).]
4. Ulrich-Lai Y.M., Figueiredo H.F., Ostrander M.M., Choi D.C., Engeland W.C., Herman J.P. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291(5): E965-E973. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00070.2006>
5. Зотов П.Б., Любов Е.Б., Герасименко В.И., Зотова Е.П., Петров И.М., Скрябин Е.Г. и др. Уксусная кислота среди средств суицидальных действий. *Суицидология*. 2020; 11(1): 160-181. [Zotov P.B., Lyubov E.B., Gerasimenko V.I., Zotova E.P., Petrov I.M., Scriabin E.G., et al. Acetic acid among the means of suicidal actions]. *Suicidology*. 2020; 11(1): 160-181. (In Russ.).] [https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-01\(38\)-160-181](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-01(38)-160-181)
6. Днов К.В., Баурова Н.Н., Серегин Д.А. Социально-психологические особенности военнослужащих по призыву, склонных к суицидальному поведению. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020; 39(S3-4): 53-60. [Dnov K.V., Baurova N.N., Seregin D.A. Socio-psychological characteristics of conscripted servicemen who are prone to suicidal behavior. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020; 39(S3-4): 53-60. (In Russ.).]
7. Yessimsiitova Z.B., Zharkova I.M., Tleubekkyzy P.L., Boxenova S.K., Kozhamzharova A.S., Ziyayeva G., et al. Pathohistological study of rat skin at chemical burn with acetic acid. *Farmaciâ Kazahstana*. 2022; 5(244): 100-105. <https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2022.83.28.014>
8. Галютдинова А.Ф., Пономарева Д.Н., Тимшина Д.И. Гормоны надпочечников при острых и хронических стрессах. *Аллея науки*. 2021; 4(55): 58-61. [Galyautdinova A.F., Ponomareva D.N., Timshina D.I. Adrenal hormones in acute and chronic stress. *Alleya nauki*. 2021; 4(55): 58-61. (In Russ.).]
9. Кадирова Л.В. Морфологические параметры надпочечников при различных воздействиях. *Amaliy va Tibbiyot Fanlari Ilmiy Jurnal*. 2023; 2(5): 182-187. [Kadirova L.V. Morphological parameters of the adrenal glands under various influences. *Scientific Journal of Applied and Medical Sciences*. 2023; 2(5): 182-187. (In Russ.).]
10. Демидчик Л.А., Бейникова И.В., Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Бакирова Р.Е., Ключев Д.А. и др. Окисленные белки в крови больных с острым отравлением уксусной кислотой. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018; (5): 82-86. [Demidchik L.A., Beinikova I.V., Muravleva L.E., Molotov-Luchanskiy V.B., Bakirova R.E., Klyuev D.A., et al. Oxidized proteins in the blood of patients with acute acetic acid poisoning. *International journal of applied and fundamental research*. 2018; (5): 82-86. (In Russ.).]
11. Smith S.M., Vale W.W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006; 8(4): 383-395. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>
12. Acehan S., Satar S., Gulen M., Avci A. Evaluation of corrosive poisoning in adult patients. *Am J Emerg Med*. 2021; 39: 65-70. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.01.016>
13. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav*. 2021; 11(2): e01960. <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>
14. Kim K.S., Han P.L. Optimization of chronic stress paradigms using anxiety- and depression-like behavioral parameters.

*J Neurosci Res.* 2006; 83(3): 497-507. <https://doi.org/10.1002/jnr.20754>

15. Гаврилов В.В., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело.* 1983; (3): 33-36. [Gavrilov V.V., Mishkorudnaya M.I. Determination of diene conjugates in blood serum. *Laboratornoe Delo.* 1983; (3): 33-36. (In Russ.)].

#### Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

#### Вклад авторов

Изатулин В.Г. – основной автор статьи, сбор информации, проведение экспериментов, описательная часть эксперимента. Макарова О.А. – совместное проведение эксперимента, описательная часть статьи, работа с литературным обзором. Акудович Н.В. – работа с литературой, статистика, оформление. Шашкова О.Н. – работа с литературным обзором.

#### Информация об авторах

**Изатулин Владимир Григорьевич** – д.м.н., профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4531-185X>

**Макарова Ольга Александровна** – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>

**Акудович Наталья Витальевна** – к.м.н., доцент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2790-6681>

**Шашкова Ольга Николаевна** – д.м.н., доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия).

#### Для переписки

Акудович Наталья Витальевна, [meloman00@bk.ru](mailto:meloman00@bk.ru)

Получена 31.01.2025  
Принята 10.04.2025  
Опубликована 10.06.2025

16. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007; 87(3): 873-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>

17. Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol.* 2016; 6(2): 603-621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>

#### Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

#### Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

#### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

#### Authors' contribution

Izatuln V.G. – main author of the article, data collection, experiments, descriptive part of the experiment.  
Makarova O.A. – joint experiment, descriptive part of the article, work with the literature review.  
Akudovich N.V. – work with the literature, statistics, design.  
Shashkova O.N. – work with the literature review.

#### Information about the authors

**Vladimir G. Izatuln** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4531-185X>

**Olga A. Makarova** – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>

**Natalya V. Akudovich** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Simulation Technologies and Emergency Medical Care, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2790-6681>

**Olga N. Shashkova** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation).

#### Corresponding author

Natalia V. Akudovich, [meloman00@bk.ru](mailto:meloman00@bk.ru)

Received 31.01.2025  
Accepted 10.04.2025  
Published 10.06.2025

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-71-78>



## ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТОЙКИХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВЫВИХОВ НАДКОЛЕННИКА

Комогорцев И.Е.<sup>1</sup>, Красовский А.Ю.<sup>2</sup>, Калашников И.В.<sup>2</sup>, Ильин А.А.<sup>3</sup>, Урбанов А.Г.<sup>3</sup>,  
Намогуруев А.Б.<sup>3</sup>, Мелкоступов А.А.<sup>1</sup>, Ангарская Е.Г.<sup>1</sup>, Комогорцева Е.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Клиника «Эксперт», 664022, г. Иркутск, ул. Кожова, 9а, пом. 311, Россия

<sup>3</sup> Иркутская городская клиническая больница № 3, 664007, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 31, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Повреждения и биомеханические нарушения пателлофemorального сочленения существенно ухудшают общее функциональное состояние коленного сустава.

**Цель исследования.** Оценить эффективность известных способов оперативного лечения стойких, а также рецидивирующих вывихов надколенника и уточнить показания к их применению в зависимости от вида хронической нестабильности.

**Материалы и методы.** Оперативное лечение проведено 24 пациентам с нестабильностью надколенника, которые разделены на 4 группы, согласно классификации Blumensaat: 1 – стойкие привычные подвывихи; 2 – стойкие привычные вывихи; 3 – рецидивирующие посттравматические вывихи; 4 – стойкие перманентные вывихи. Применены клинические, рентгенологические, магнитно-резонансные и артроскопические методы.

**Результаты.** У 10 пациентов, со стойкими привычными подвывихами надколенника, выполнен перкутанный шов медиального ретинакулюма по Yamamoto и релиз латерального ретинакулюма.

У 8 пациентов при стойких привычных вывихах надколенника выполнен релиз латерального ретинакулюма и анкерный шов пателлофemorальной связки к внутреннему краю надколенника, с использованием двух титановых фиксаторов Fastin.

У 4 пациентов с рецидивами после оперативного лечения привычных вывихов надколенника (швы медиального ретинакулюма по Yamamoto) проведена аутопластика медиальной пателлофemorальной связки сухожилием полусухожильной мышцы по Schöttle – Weiler в нашей модификации.

У 2 пациентов с перманентным стойким вывихом надколенника выполнен релиз латерального ретинакулюма с мобилизацией сухожилия прямой головки квадрицепса и транспозицией бугристости тibia со связкой надколенника (медиализация и низведение).

При изучении отдалённых результатов в сроки от 6 до 7 лет, у всех пациентов отсутствовали рецидивы вывихов и подвывихов надколенника. Сохранялась полная амплитуда движений в коленном суставе.

**Заключение.** Проведённое исследование показало, что индивидуализированный выбор хирургической тактики на основе классификации Blumensaat и сроков травмы, с применением модифицированных малоинвазивных методик, обеспечивает надёжную стабилизацию надколенника и стойкие функциональные результаты в отдалённом периоде.

**Ключевые слова:** нестабильность надколенника, вывихи, пателлофemorальное сочленение, коленный сустав, артроскопия

**Для цитирования:** Комогорцев И.Е., Красовский А.Ю., Калашников И.В., Ильин А.А., Урбанов А.Г., Намогуруев А.Б., Мелкоступов А.А., Ангарская Е.Г., Комогорцева Е.Г. Оперативное лечение стойких и рецидивирующих вывихов надколенника. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 71-78. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-71-78>

## SURGICAL TREATMENT OF PERSISTENT AND RECURRENT PATELLAR DISLOCATIONS

Igor E. Komogortcev <sup>1</sup>, Alexey Yu. Krasovsky <sup>2</sup>, Ivan V. Kalashnikov <sup>2</sup>, Andrey A. Ilin <sup>3</sup>,  
Anatoliy G. Urbanov <sup>3</sup>, Alexander B. Namoguruev <sup>3</sup>, Alexey A. Melkostupov <sup>1</sup>,  
Ekaterina G. Angarskaya <sup>1</sup>, Evgeniya G. Komogortseva <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Expert Clinic, 664022, Irkutsk, Kozhova str., 9A, office 311, Russian Federation

<sup>3</sup> Irkutsk City Clinical Hospital No. 3, 664007, Irkutsk, Timiryazeva str., 31, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Damage and biomechanical disorders of the patellofemoral articulation significantly worsen the general functional state of the knee joint.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of known methods of surgical treatment of persistent and recurrent patellar dislocations and to clarify the indications for their use depending on the type of chronic instability.

**Materials and methods.** Surgical treatment was performed on 24 patients with patellar instability, which were divided into 4 groups according to the Blumensaat classification: 1 – persistent habitual subluxations; 2 – persistent habitual dislocations; 3 – recurrent post-traumatic dislocations; 4 – persistent permanent dislocations. Clinical, radiological, magnetic resonance and arthroscopic methods were used.

**Results.** In 10 patients with persistent habitual subluxations of the patella, a percutaneous suture of the medial retinaculum according to Yamamoto and release of the lateral retinaculum were performed.

In 8 patients with persistent habitual dislocations of the patella, a release of the lateral retinaculum and an anchor suture of the patellofemoral ligament to the inner edge of the patella were performed, using two titanium Fastin fixators. In 4 patients with relapses after surgical treatment of habitual dislocations of the patella (suturing of the medial retinaculum according to Yamamoto), autoplasty of the medial patellofemoral ligament with the tendon of the semitendinosus muscle according to Schöttle – Weiler in our modification was performed. In 2 patients with permanent persistent dislocation of the patella, the release of the lateral retinaculum with mobilization of the tendon of the straight head of the quadriceps and transposition of the tibia tuberosity with the patellar ligament (medialization and reduction) were performed. When studying the remote results in periods from 6 to 7 years, all patients had no recurrence of dislocations and subluxations of the patella. The full range of motion in the knee joint was preserved.

**Conclusion.** The conducted study demonstrated that an individualized selection of surgical strategy, based on the Blumensaat classification and time elapsed since injury, combined with modified minimally invasive techniques, ensures reliable patellar stabilization and sustained functional outcomes in the long-term period.

**Key words:** *patellar instability, dislocations, patellofemoral joint, knee joint, arthroscopy*

**For citation:** Komogortcev I.E., Krasovsky A.Yu., Kalashnikov I.V., Ilyin A.A., Urbanov A.G., Namoguruev A.B., Melkostupov A.A., Angarskaya E.G., Komogortseva E.G. Surgical treatment of persistent and recurrent patellar dislocations. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 71-78. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-71-78>



## ВВЕДЕНИЕ

Повреждения и биомеханические нарушения пателлофemorального сочленения существенно ухудшают общее функциональное состояние коленного сустава [1, 2]. Движения в этом сочленении имеют шесть степеней свободы, при этом надколенник движается относительно неподвижного блока бедренной кости [3, 4].

Развитие хронической нестабильности надколенника может быть обусловлено как первичным травматическим вывихом (разрыв медиального ретинакулума, пателлофemorальной связки), так и дисплазией надколенника, межмышечковой борозды бедренной кости, разгибательного аппарата коленного сустава [5–7].

Многофакторный характер патогенеза подтверждается описанием типичных признаков, predisполагающих к развитию хронической нестабильности надколенника: чаще женский пол; отягощенный наследственный анамнез (вывихи или подвывихи у родственников); сочетание гипермобильности суставов с другими проявлениями дисплазии соединительной ткани, в том числе genu valgum, genu recurvatum, patella alta, латеропозиция надколенника, увеличение угла Виберга, сглаженность межмышечковой борозды бедренной кости, атрофия vastus medialis, антеверсия шейки бедра. Конституциональная слабость соединительной ткани также predisполагает к нестабильности надколенника [4, 8, 9].

При каждом эпизоде нестабильности в пателлофemorальном сочленении происходит травматизация суставных поверхностей надколенника и латерального мыщелка бедра. Поэтому диспластические изменения в коленном суставе усугубляются разволокнениями и дефектами хряща [10], развитием хондромалиции и артроза, наличием «суставных мышей» (фрагментов хряща, свободно плавающих в суставе) [11, 12].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения известных способов оперативного лечения вывихов и подвывихов надколенника и уточнить показания к применению данных способов в зависимости от вида хронической нестабильности пателлофemorального сочленения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлены результаты лечения и обследования 24 пациентов с хронической нестабильностью надколенника, находившихся в травматологическом отделении № 2 Иркутской городской клинической больницы № 3 в 2017–2018 гг.

Пациенты были разделены на 4 группы согласно классификации Blumensaat, разработанной в 1938 г. (цит. по Д. Шойлеву, 1986):

- 1) стойкие привычные подвывихи;
- 2) стойкие привычные вывихи;
- 3) рецидивирующие посттравматические вывихи (после повторной травмы или ранее проведенного оперативного лечения);
- 4) стойкие перманентные (непрерывные) вывихи.

Применены клинические, рентгенологические (в прямой, боковой и аксиальной проекциях по методу Hughston), магнитно-резонансные, артроскопические методы исследования. Исследование носит преимущественно описательный характер с акцентом на клинический опыт применения хирургических методик в зависимости от формы нестабильности надколенника. Количественные параметры, полученные при визуализационных и клинических обследованиях (углы, индексы, анатомо-биомеханические показатели), представлены в виде средних значений и стандартных отклонений, что соответствует базовым принципам описательной статистики. Сравнительный анализ между группами не проводился в силу малого объема выборки и отсутствия статистической мощности, достаточной для межгрупповых выводов. Целью исследования являлось не проведение статистической верификации различий, а демонстрация подходов к хирургическому лечению в зависимости от клинико-анатомической формы патологии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При клиническом обследовании пациенты предъявляли жалобы на кратковременные «заклинивания» при латеральном смещении надколенника в полусогнутом коленном суставе, а также латеральные вывихи надколенника, повторяющиеся с различной частотой. Если первичные травматические вывихи надколенника сопровождаются выраженным болевым синдромом, то привычные вывихи и подвывихи имеют умеренную болезненность и часто вправляются самостоятельно. У 2 пациентов надколенник находился в положении постоянного полного латерального вывиха как при сгибании, так и при разгибании коленного сустава.

При рентгенологическом исследовании в стандартных проекциях отмечалась латеропозиция надколенника, patella alta (высокое стояние надколенника). Аксиальная проекция выполнялась по методу Hughston (пациент в положении на животе, угол между голенью и рентгеновским столом – 55°, а между рентгеновским лучом и столом – 45°). Измерялись и оценивались следующие параметры: угол межмышечковой борозды  $148 \pm 2,4^\circ$  (норма – 138–144°); угол конгруэнтности пателлофemorального сочленения, для измерения которого угол межмышечковой



борозды делится на два, чтобы установить нулевую линию конгруэнтности, затем проводится линия, соединяющая наиболее низкие точки межмышцелковой борозды и надколенника. Угол между этими линиями больше  $16^\circ$  расценивается как патологическое отклонение, т. е. состояние подвывиха. У наших пациентов данный угол составил  $19,5 \pm 1,1^\circ$ . Угол Виберга (между суставными фасетками надколенника) составил  $149 \pm 5^\circ$  (норма –  $120\text{--}140^\circ$ ). Индекс высоты стояния надколенника Insall-Salvati составил  $0,7 \pm 0,1$  (норма – 1,0).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) определялись остеохондральные разволокнения и дефекты на медиальной фасетке надколенника, внутрисуставные костно-хрящевые тела (фрагменты хряща надколенника и наружного мыщелка бедра), рубцовые изменения в области прикрепления медиального ретинакулюма к медиальному краю надколенника.

При диагностической артроскопии отмечалась гипертрофия медиопателлярной и инфрапателлярной складок, рубцовые изменения синовиальной оболочки в области медиального ретинакулюма, внутрисуставные костно-хрящевые тела, дефекты на фасетках надколенника. При сгибательно-разгибательных движениях в коленном суставе отмечалась децентрация надколенника относительно межмышцелковой борозды.

У 10 пациентов с частыми стойкими привычными подвывихами надколенника (неполный вывих при сгибании в коленном суставе) на протяжении 3–6 месяцев (подвывихи устранялись самими пациентами) выполнен перкутанный релиз латерального ретинакулюма коленного сустава под контролем артроскопа и перкутанный шов медиального ретинакулюма по Yamamoto в нашей модификации, которая заключалась в наложении швов на трёх уровнях (в проксимальном, среднем и дистальном отделе медиального ретинакулюма).

У 8 пациентов при стойких привычных вывихах надколенника, возникающих при нормальных движениях во время сгибания, выполнен перкутанный релиз латерального ретинакулюма и чрескостный анкерный шов пателлофemorальной связки и медиального ретинакулюма к внутреннему краю надколенника с использованием двух титановых фиксаторов Fastin (диаметр 5 мм) с двойными нитями «Ортокорд».

У 4 пациентов посттравматические рецидивы вывихов наблюдались несмотря на ранее проведённое оперативное лечение привычных вывихов надколенника (швы медиального ретинакулюма по Yamamoto на одном уровне). У пациентов с таким анамнезом выполнялась аутопластика медиальной пателлофemorальной связки сухожилием полусухожильной мышцы по Schöttle – Weiler в нашей модификации. Операция Schöttle – Weiler предусматривает фиксацию сухожильного трансплантата в сформированном костном желобке на медиальной поверхности надколенника при помощи двух титановых анкер-

ных фиксаторов Fastin (диаметр 5 мм) с двойными нитями «Ортокорд». Учитывая, что формирование костного желобка на медиальном крае надколенника и фиксация аутосухожилия титановыми фиксаторами является довольно травматичной манипуляцией, мы отказались от такого варианта фиксации аутосухожилия. В нашей модификации аутосухожилие проводится через два поперечных канала в надколеннике в форме буквы «П» без дополнительной фиксации винтами. Затем формируется канал в медиальном мыщелке бедра в зоне между надмыщелком и приводящим бугорком (*tuberculum adductorium*). Свободные концы сухожильного имплантата проводятся перкутанно между листками медиального ретинакулюма в проекции медиальной пателлофemorальной связки и фиксируются в костном туннеле биodeградируемым винтом. Натяжение имплантата проводилось при угле сгибания в коленном суставе  $30^\circ$ . Для лучшей медиализации надколенника также выполнялся перкутанный релиз латерального ретинакулюма коленного сустава.

У 2 пациентов с непрерывным (перманентным) стойким вывихом надколенника (редкая форма стойкого вывиха, при которой надколенник остаётся при сгибании и разгибании вне анатомического пути скольжения) выполнен продольный перкутанный релиз латерального ретинакулюма с мобилизацией сухожилия прямой головки четырёхглавой мышцы и транспозицией бугристости большеберцовой кости со связкой надколенника (медиализация и низведение) по Elmslie – Trillat.

В послеоперационном периоде в первых двух группах проводилась иммобилизация ортезом-тутором в течение 4 недель (затем использовался бандаж с кольцом для центрации надколенника), изометрическая гимнастика, физиотерапевтическое лечение, электростимуляция мышц бедра по программе «антагонисты». Ходьба на костылях с дозированной осевой нагрузкой на конечность (25 % веса тела) разрешалась со 2–3-го дня после операции и увеличивалась до полной постепенно, в течение трёх недель. Разработка движений в коленном суставе начиналась через 4 недели, с постепенным увеличением сгибания (по  $20^\circ$  каждые 5 дней). Угол сгибания в  $90^\circ$  достигался к 7-й неделе.

В группе с аутопластикой медиальной пателлофemorальной связки сухожилием полусухожильной мышцы проводилась иммобилизация (1-я неделя после операции) шарнирным ортезом под углом сгибания  $20^\circ$ , затем в течение 2 недель разрешалось разгибание до  $10^\circ$  и сгибание до  $60^\circ$  (0/10/60°). В последующие 4–6 недель допускалось разгибание до  $10^\circ$  и сгибание до  $90^\circ$  (0/10/90°). Осевая нагрузка в первые 3 недели – 50 % веса тела, с постепенным увеличением до 100 %. С первых дней после операции рекомендовали изометрические сокращения четырёхглавой мышцы бедра.

В группе с перманентным вывихом проводилась иммобилизация коленного сустава шарнирным ор-

тезом под углом сгибания  $10^\circ$  в течение 4–5 недель после операции. После рентгенологического контроля, при наличии признаков консолидации медиализированной бугристости большеберцовой кости, разрешалось полное разгибание и сгибание до  $60^\circ$  ( $0/0/60^\circ$ ). В последующие 4 недели допускалось сгибание до  $90^\circ$  ( $0/0/90^\circ$ ). Осевая нагрузка в первые 3 недели – 50 % веса тела, с постепенным увеличением до 100 %. С первых дней после операции рекомендовали изометрические сокращения четырёхглавой мышцы бедра. Применялась кинезиотерапия и стабилоплатформа для обучения правильному динамическому стереотипу движений. Всем пациентам рекомендовалось постоянное ношение высоких стелек супинаторов каркасного типа.

При повреждениях хряща назначалась хондропротекторная терапия и внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты.

Изучение отдалённых результатов лечения (в сроки от 6 до 7 лет) показало, что у всех 24 пациентов отсутствовали синовиты, боли, повторные вывихи и подвывихи надколенника, сохранялась полная амплитуда движений в коленном суставе. Пациенты умственного труда вернулись к прежней трудовой деятельности на 7-й неделе, пациенты с физическим трудом – через 3 месяца. К занятиям физкультурой и спортом разрешали приступать не ранее 6 месяцев, при условии восстановления тонуса и силы мышц оперированной конечности. Для профилактики рецидивов нестабильности при занятиях физическим трудом или выполнении спортивных упражнений рекомендовали фиксацию коленного сустава бандажом с кольцом для центрации надколенника.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При хронической нестабильности пателлофemorального сочленения в последние десятилетия предложены различные методики артроскопической стабилизации, которые вследствие малой инвазивности и малой травматичности имеют преимущества перед открытыми операциями (артротомиями). Однако в специальной литературе недостаточно сравнительных данных, подтверждающих их эффективность при различных видах хронической нестабильности, а также информации о возможности применения миниинвазивных методов в различных сочетаниях [13–15].

Существуют противоречивые мнения об эффективности медиальной капсулорафии, релиза латерального ретинакулума, пластики медиального удерживателя надколенника (пателлофemorальной связки), медиализации и низведения бугристости большеберцовой кости со связкой надколенника при его латерализации и высоком стоянии (*patella alta*) [16–18].

Ряд авторов связывают развитие привычного вывиха или подвывиха надколенника и выбор метода операции с углом Q (угол квадрицепса, в норме  $11^\circ$ ,

между линией, соединяющей передневерхнюю ость подвздошной кости и центр надколенника с линией, соединяющей бугристость большеберцовой кости с центром надколенника) [19, 20]. Важная роль отводится также медиальной пателлофemorальной связке. Мы согласны с авторами, которые считают основными причинами привычных вывихов надколенника дисплазию пателлофemorального сочленения (сглаженность латерального мыщелка бедра, увеличение угла межмышечковой вырезки бедра, угла Виберга, высокое стояние и латеропозицию надколенника), латерализацию бугристости большеберцовой кости, *genu valgum* [22–23].

Артроскопический релиз латерального ретинакулума рекомендуется при средних степенях подвывиха надколенника, с небольшим латеральным наклоном [24, 25], при отсутствии высокого стояния надколенника и нормального угла Q. По нашему мнению, латеральный релиз нельзя рекомендовать при свежих вывихах надколенника из-за опасности нарушения его кровоснабжения с латеральной стороны, так как свежие вывихи сопровождаются разрывами медиального ретинакулума и медиальной пателлофemorальной связки с нарушением кровоснабжения и иннервации медиального отдела надколенника. При привычных подвывихах надколенника, без выраженных диспластических изменений, латеральный релиз целесообразно дополнять капсулорафией медиального ретинакулума швами Yamamoto под контролем артроскопа (или Штробеля). Это подтверждается результатами авторов [26], которые указывают, что один латеральный релиз приводит к рецидивам нестабильности в 40 % случаев.

Учитывая важную роль в стабилизации надколенника медиальной пателлофemorальной связки, при периодически повторяющихся привычных вывихах надколенника целесообразно дополнять релиз латерального ретинакулума перкутанными швами медиальной пателлофemorальной связки и медиального ретинакулума с чрескостной фиксацией к медиальному краю надколенника анкерными фиксаторами на нескольких уровнях. Это подтверждается отсутствием рецидивов вывихов в данной группе пациентов в отдалённом периоде.

В группе с рецидивами вывиха надколенника после ранее проведённого оперативного лечения основной причиной данного осложнения была недооценка выраженности нестабильности надколенника и применение для стабилизации только перкутанных швов Yamamoto. По нашему мнению, данная операция эффективна только при свежих первичных вывихах надколенника, без выраженных диспластических изменений в пателлофemorальном сочленении. Также возможно применение данной операции при привычных кратковременных подвывихах надколенника, но в сочетании с релизом латерального ретинакулума. Это согласуется с мнением М. Штробеля [27] об эффективности перкутанных швов в основном при первичных све-

жих вывихах надколенника. При рецидивах вывиха надколенника в данной группе мы выполняли аутопластику медиальной пателлофemorальной связки сухожилием полусухожильной мышцы по методике Schöttle – Weiler [28]. Недостатком данной операции является то, что необходимо формировать костный жёлоб для аутотрансплантата на медиальном крае надколенника и фиксировать его титановыми винтами. На наш взгляд, это довольно травматично и может сопровождаться образованием оссификатов в этой зоне в послеоперационном периоде. Поэтому мы модифицировали данный этап операции и заменили его на формирование двух поперечных каналов в надколеннике и последующим проведением через них аутотрансплантата в виде буквы П, без дополнительной фиксации винтами.

У пациентов с непрерывным стойким вывихом (надколенник остаётся при сгибании и разгибании вне анатомического пути скольжения) нами успешно применялась операция Elmslie – Trillat (медиализация надколенника). О хороших и отличных отдалённых результатах (более 80 %) применения операции Elmslie – Trillat сообщают многие авторы [29–32]. По нашему мнению, при стойких непрерывных (перманентных) вывихах надколенника данная операция должна сочетаться с латеральным релизом и мобилизацией сухожилия прямой головки четырёхглавой мышцы бедра.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование подтвердило, что эффективность оперативного лечения стойких и рецидивирующих вывихов надколенника значительно повышается при индивидуальном подборе хирургической тактики, основанной на классификации нестабильности по Blumensaat и времени, прошедшем с момента травмы.

В работе впервые на клиническом материале продемонстрирована целесообразность применения модифицированных миниинвазивных методик – в частности, шва медиального ретинакулюма по Yamamoto на трёх уровнях, а также менее травматичной аутопластики медиальной пателлофemorальной связки с формированием поперечных каналов в надколеннике без использования винтов. Эти подходы позволили снизить риск осложнений и ускорить восстановление.

Индивидуализация лечения на основе сочетания артроскопических, анатомо-функциональных и МРТ-данных обеспечила высокую клиническую эффективность: в отдалённые сроки (6–7 лет) ни у одного пациента не наблюдалось рецидивов нестабильности, сохранилась полная амплитуда движений и достигнуто восстановление трудовой и физической активности.

Таким образом, комплексный подход, включающий классификацию нестабильности, анатомическую оценку, современные методы фиксации и предложен-

ные авторами модификации, позволяет добиться стойкой стабилизации пателлофemorального сочленения и снизить риск рецидивов у пациентов с различными формами хронической нестабильности надколенника.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kayll S.A., Hinman R.S., Bryant A.L., Bennell K.L., Rowe P.L., Paterson K.L. Do biomechanical foot-based interventions reduce patellofemoral joint loads in adults with and without patellofemoral pain or osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2023; 57(13): 872-881. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106542>
2. de Souza Júnior J.R., Gaudette L.W., Johnson C.D., Matheus J.P.C., Lemos T.V., Davis I.S., et al. Interaction of biomechanical, anthropometric, and demographic factors associated with patellofemoral pain in rearfoot strike runners: A classification and regression tree approach. *Sports Med Open.* 2024; 10(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s40798-023-00671-8>
3. Huang W., Zeng X., Man G.C., Yang L., Zhang Y. Simultaneous measurement of patellofemoral joint kinematics and contact mechanics in intact knees: A cadaveric study. *Orthop Surg.* 2022; 14(9): 2317-2329. <https://doi.org/10.1111/os.13394>
4. Guan S., Gray H.A., Thomeer L.T., Pandey M.G. A two-degree-of-freedom knee model predicts full three-dimensional tibiofemoral and patellofemoral joint motion during functional activity. *Ann Biomed Eng.* 2023; 51(3): 493-505. <https://doi.org/10.1007/s10439-022-03048-2>
5. Patel D.V., Dávila Castrodad I.M., Kurowicki J., McInerney V.K., Scillia A.J. Patellofemoral instability. In: Suárez-Ahedo C., editor. *Arthroscopy.* London: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99562>
6. Barbosa R.M., da Silva M.V., Macedo C.S., Santos C.P. Imaging evaluation of patellofemoral joint instability: A review. *Knee Surg Relat Res.* 2023; 35(1): 7. <https://doi.org/10.1186/s43019-023-00180-8>
7. Morello V., Zingg M., Tscholl P. The prevalence of radiographic trochlear dysplasia in patients with patellar fractures. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024; 25(1): 1091. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-08204-4>
8. Post W.R., Fithian D.C., Patellofemoral instability: A consensus statement from the AOSSM/PFF Patellofemoral Instability Workshop. *Orthop J Sports Med.* 2018; 6(1): 2325967117750352. <https://doi.org/10.1177/2325967117750352>
9. Migliorini F., Maffulli N., Vaishya R. Patellofemoral instability: Current status and future perspectives. *J Orthop.* 2022; 36: 49-50. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2022.12.010>
10. Migliorini F., Marsilio E., Oliva F., Eschweiler J., Hildebrand F., Maffulli N. Chondral injuries in patients with recurrent patellar dislocation: A systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2022; 17(1): 63. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-02911-1>
11. Holliday C.L., Hiemstra L.A., Kerslake S., Grant J.A. Relationship between anatomical risk factors, articular cartilage lesions, and patient outcomes following medial patellofemoral ligament reconstruction. *Cartilage.* 2021; 13(1\_suppl): 993S-1001S. <https://doi.org/10.1177/1947603519894728>



12. Kamat Y., Prabhakar A., Shetty V., Naik A. Patellofemoral joint degeneration: A review of current management. *J Clin Orthop Trauma*. 2021; 24: 101690. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2021.101690>
13. Nha K.W., Kim H.S., Cho S.T., Bae J.H., Jang K.M., Kim S.G. Arthroscopy-controlled medial reefing and lateral release for recurrent patellar dislocation: Clinical, radiologic outcomes and complications. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021; 22(1): 430. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04300-x>
14. Pohlig F., Lenze U., Lenze F.W., Lazic I., Haug A., Hinterwimmer S., et al. Arthroscopic lateral retinacular release improves patello-femoral and femoro-tibial kinematics in patients with isolated lateral retinacular tightness. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022; 30(3): 791-799. <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06434-w>
15. Başal Ö., Dinçer R. Arthroscopic medial patellofemoral ligament reconstruction with a double suspension technique. *Eur Arch Med Res*. 2023; 39(1): 64-69. <https://doi.org/10.4274/eamr.galenos.2022.60565>
16. Zhou K., Bai P., Sun Z., Jia Y., Wang F., Wang X., et al. Distalization of tibial tubercle osteotomy is not necessary for patients with recurrent patellar dislocation accompanied by patella alta and increased TT–TG distance. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022; 23(1): 838. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05779-8>
17. Xu T., Zhu Y., Zhang L., Xie H.Q., Fu W. Results of medial patellofemoral ligament reconstruction with and without tibial tubercle transfer in patellar instability: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Surg*. 2023; 15(11): 2766-2776. <https://doi.org/10.1111/os.13870>
18. McNamara N.E., Shing E.Z., Khalil A.Z., Featherall J., Rosenthal R.M., Maak T.G., et al. Evaluating the impact of tibial tubercle osteotomy in adult patients on patellar height and patellar tendon length. *Orthop J Sports Med*. 2025; 13(4): 23259671251327418. <https://doi.org/10.1177/23259671251327418>
19. Samelis P., Koulouvaris P., Savvidou O., Mavrogenis A., Samelis V.P., Papagelopoulos P.J. Patellar dislocation: Workup and decision-making. *Cureus*. 2023; 15(10): e46743. <https://doi.org/10.7759/cureus.46743>
20. Tan S.H.S., Ngiam E.H.K., Lim J.Y., Lim A.K.S., Hui J.H.P. Surgical management of patella alta in patellofemoral instability: A systematic review and meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2021; 9(4): 2325967121999642. <https://doi.org/10.1177/2325967121999642>
21. Balcarek P. Akute und chronische Patellainstabilität – Empfehlungen zur Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapie [Primary and recurrent patellar dislocation: recommendation for diagnostic evaluation, risk stratification and treatment]. *Sportverletz Sportschaden*. 2021; 35(4): 185-193. <https://doi.org/10.1055/a-1667-2241>
22. Pruneski J., O'Mara L., Perrone G.S., Kiapour A.M. Changes in anatomic risk factors for patellar instability through skeletal growth and maturation. *Am J Sports Med*. 2022; 50(9): 2424-2432. <https://doi.org/10.1177/03635465221102917>
23. Aljadaan B.M., Alhakbani M.S.A., Almonaie S.H., Cahusac P.M.B. Outcomes of surgical interventions for patellofemoral instability in the presence of trochlear dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2025; 53(5): 1216-1230. <https://doi.org/10.1177/03635465241252805>
24. Jing L., Wang X., Qu X., Liu K., Wang X., Jiang L., et al. Closing-wedge distal femoral osteotomy combined with medial patellofemoral ligament reconstruction for recurrent patellar dislocation with genu valgum. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021; 22(1): 668. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04554-5>
25. Ouyang P., Tan Q., He X., Zhao B. Computational comparison of anterior lumbar interbody fusion and oblique lumbar interbody fusion with various supplementary fixation systems: A finite element analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023; 18(1): 4. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03480-z>
26. Waters T.L., Miller E.M., Beck E.C., Rider D.E., Waterman B.R. Adding lateral retinacular release to medial patellofemoral ligament reconstruction fails to demonstrate clinical benefit compared with isolated medial patellofemoral ligament reconstruction. *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2024; 6(2): 100890. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2024.100890>
27. Yang F., Chen C., Chen R., Yang C., Xiao H., Feng Z., et al. Recurrent patellar dislocation: treatments and challenges. *Front Surg*. 2025; 12: 1507362. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1507362>
28. Liu D., Zhou D., Zhu Z., Zhang B., Zhang Y., Zhao Y., et al. Arthroscopic medial patellofemoral ligament reconstruction with polyethylene suture combined with medial retinaculum plication for the treatment of acute patellar dislocation in young and middle-aged patients with a follow-up of at least 2 years. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024; 25(1): 581. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07664-y>
29. Migliorini F., Trivellas A., Eschweiler J., Knobe M., Tingart M., Maffulli N. Comparable outcome for autografts and allografts in primary medial patellofemoral ligament reconstruction for patellofemoral instability: Systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022; 30(4): 1282-1291. <https://doi.org/10.1007/s00167-021-06569-w>
30. Čapek R., Musil D., Nevšímal L., Sadovský P., Trnka T. Strategie léčby a vyhodnocení výsledků operací recidivujících patelárních nestabilit mezi roky 2010–2020 [Management strategy and evaluation of surgical outcomes in patients with recurrent patellar instability between 2010–2020]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2023; 90(1): 9-16. <https://doi.org/10.55095/achot2023/001>
31. McNamara N.E., Shing E.Z., Khalil A.Z., Tabish E.M., Featherall J.T., Rosenthal R.M., et al. Tibial tubercle osteotomy with and without medial patellofemoral ligament reconstruction in adolescent patients leads to decrease in patellar height and patella tendon length. *J Pediatr Orthop*. 2024; 44(9): e773-e781. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000002753>
32. Salvatore G., Berton A., Orsi A., Egan J., Walley K.C., Johns W.L., et al. Lateral release with tibial tuberosity transfer alters patellofemoral biomechanics promoting multidirectional patellar instability. *Arthroscopy*. 2022; 38(3): 953-964. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.08.008>

**Информированное согласие на публикацию**

Авторы получили письменное согласие пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

**Соответствие принципам этики**

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования**

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Вклад авторов**

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Информация об авторах**

**Комогорцев Игорь Евгеньевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0846-8455>

**Красовский Алексей Юрьевич** – врач травматолог-ортопед, руководитель направления, Клиника «Эксперт», 664022, г. Иркутск, ул. Кожова, 9а, пом. 311, Россия.

**Калашников Иван Викторович** – врач травматолог-ортопед, Клиника «Эксперт», 664022, г. Иркутск, ул. Кожова, 9а, пом. 311, Россия.

**Ильин Андрей Алсагарович** – заведующий отделением травматологии и ортопедии № 2, врач травматолог-ортопед, Иркутская городская клиническая больница № 3, 664007, г. Иркутск, ул. Тимирязева 31, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-0623>

**Урбанов Анатолий Георгиевич** – врач травматолог-ортопед, Иркутская городская клиническая больница № 3, 664007, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 31, Россия.

**Намогурев Александр Батович** – врач травматолог-ортопед, Иркутская городская клиническая больница № 3, 664007, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 31, Россия.

**Мелкоступов Алексей Анатольевич** – ассистент кафедры травматологии и ортопедии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5426-0412>

**Ангарская Екатерина Геннадьевна** – ассистент кафедры травматологии и ортопедии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0750-5699>

**Комогорцева Евгения Георгиевна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2799-6656>

**Для переписки**

Мелкоступов Алексей Анатольевич, [traumairk@yandex.ru](mailto:traumairk@yandex.ru)

Получена 11.04.2025  
Принята 17.05.2025  
Опубликована 10.06.2025

**Informed consent for publication**

Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

**Ethics approval**

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Conflict of interest**

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Funding source**

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

**Authors' contribution**

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Information about the authors**

**Igor E. Komogortcev** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0846-8455>

**Alexey Yu. Krasovsky** – Traumatologist-Orthopedist, Head of the Department, Expert Clinic, 664022, Irkutsk, Kozhova str., 9A, office 311, Russian Federation.

**Ivan V. Kalashnikov** – Traumatologist-Orthopedist, Expert Clinic, 664022, Irkutsk, Kozhova str., 9A, office 311, Russian Federation.

**Andrey A. Ilin** – Head of the Department of Traumatology and Orthopedics No. 2, Traumatologist-Orthopedist, Irkutsk City Clinical Hospital No. 3, 664007, Irkutsk, Timiryazeva str., 31, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1995-0623>

**Anatoliy G. Urbanov** – Traumatologist-Orthopedist, Irkutsk City Clinical Hospital No. 3, 664007, Irkutsk, Timiryazeva str., 31, Russian Federation.

**Alexander B. Namoguruev** – Traumatologist-Orthopedist, Irkutsk City Clinical Hospital No. 3, 664007, Irkutsk, Timiryazeva str., 31, Russian Federation.

**Alexey A. Melkostupov** – Teaching Assistant at the Department of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5426-0412>

**Ekaterina G. Angarskaya** – Teaching Assistant at the Department of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0750-5699>

**Evgeniya G. Komogortseva** – Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Hospital Therapy, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2799-6656>

**Corresponding author**

Alexey A. Melkostupov, [traumairk@yandex.ru](mailto:traumairk@yandex.ru)

Received 11.04.2025  
Accepted 17.05.2025  
Published 10.06.2025



## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ CASE REPORTS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-79-85>



### РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: НЕПОЛНЫЙ ХОЛЕЦИСТОГАСТРАЛЬНЫЙ СВИЩ С СИМУЛЯЦИЕЙ ПОДСЛИЗИСТОЙ ОПУХОЛИ АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

Белобородов В.А. <sup>1</sup>, Кожевников М.А. <sup>1</sup>, Куимов П.А. <sup>2</sup>, Петухов А.А. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Иркутская городская клиническая больница № 1, 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия

#### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Желчекаменная болезнь относится к числу наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. При длительном камненосительстве у ряда пациентов наблюдаются осложнения в виде формирования билиодигестивных соустьев. Неполные свищи встречаются относительно реже, и их диагностика бывает иногда затруднительна в связи с разнообразной клинической картиной.

**Клиническое наблюдение.** В статье представлено клиническое наблюдение редкой формы осложнения желчекаменной болезни – неполного холецистогастрального свища с симуляцией подслизистой опухоли антрального отдела желудка. Пациентка 72 лет поступила на плановое оперативное лечение по поводу хронического калькулёзного холецистита. Камень желчного пузыря обнаружен более 10 лет назад, очередное обострение заболевания возникло месяц назад после приёма жирной и жареной пищи. По данным мультиспиральной компьютерной томографии получены признаки объёмного образования пилорического отдела желудка с признаками инфильтративного роста в стенку желчного пузыря. В условиях оперативного вмешательства установлен неполный холецистогастральный свищ. Выполнена холецистэктомия. Обнаружен дефект в стенке антрального отдела желудка, где в подслизистом слое обнаружен конкремент размером 15 × 10 × 10 мм, симулирующий объёмное образование антрального отдела желудка. Дефект в стенке желудка ушит. Послеоперационный период протекал благоприятно. Заживление ран первичным натяжением. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 8-е сутки. При контрольном обследовании через 3 месяца состояние удовлетворительное.

**Заключение.** Особенность данного клинического наблюдения: трудности диагностики редкого варианта билиодигестивного соустья – неполного холецистогастрального свища с симуляцией подслизистой опухоли антрального отдела желудка.

**Ключевые слова:** редкое наблюдение, желчекаменная болезнь, холецистогастральный свищ, подслизистая опухоль желудка

**Для цитирования:** Белобородов В.А., Кожевников М.А., Куимов П.А., Петухов А.А. Редкое наблюдение: неполный холецистогастральный свищ с симуляцией подслизистой опухоли антрального отдела желудка. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 79-85. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-79-85>

## RARE OBSERVATION: INCOMPLETE CHOLECYSTOGASTRIC FISTULA WITH SIMULATION OF SUBMUCOSAL TUMOR OF THE ANTRAL PART OF THE STOMACH

Vladimir A. Beloborodov <sup>1</sup>, Mikhail A. Kozhevnikov <sup>1</sup>, Pavel A. Kuimov <sup>2</sup>, Aleksey A. Petukhov <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, 664046, Irkutsk, Baykalskaya str., 118, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Cholelithiasis is one of the most common gastrointestinal diseases. In case of long-term stone carriage, some patients experience complications in the form of biliodigestive anastomoses. Incomplete fistulas are relatively rare, and their diagnosis is sometimes difficult due to the diverse clinical picture.

**Case description.** The article presents a clinical observation of a rare complication of cholelithiasis – incomplete cholecystogastric fistula with simulation of a submucosal tumor of the antrum of the stomach. A 72-year-old female patient was admitted for planned surgical treatment for chronic calculous cholecystitis. The gallstone was detected more than 10 years ago, the next exacerbation of the disease occurred 1 month ago after eating fatty and fried foods. According to multispiral computed tomography, signs of a space-occupying lesion of the pyloric part of the stomach with signs of infiltrative growth into the wall of the gallbladder were obtained. During surgery, an incomplete cholecystogastric fistula was established. Cholecystectomy was performed. A defect in the wall of the antrum of the stomach was detected, where a calculus measuring 15 × 10 × 10 mm was found in the submucosal layer, simulating a space-occupying lesion of the antrum of the stomach. The defect in the wall of the stomach was sutured. The postoperative period was favorable. Wound healing by primary intention. The patient was discharged in satisfactory condition on day 8. During the control examination after 3 months, the condition was satisfactory.

**Conclusion.** The peculiarity of this clinical observation: difficulties in diagnosing a rare variant of biliodigestive anastomosis – an incomplete cholecystogastric fistula with a simulation of a submucosal tumor of the antrum of the stomach.

**Key words:** *rare observation, cholelithiasis, cholecystogastric fistula, submucous tumor of the stomach*

**For citation:** Beloborodov V.A., Kozhevnikov M.A., Kuimov P.A., Petukhov A.A. Rare observation: Incomplete cholecystogastric fistula with simulation of submucosal tumor of the antral part of the stomach. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 79-85. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-79-85>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Желчекаменная болезнь (ЖКБ) является одной из самых распространённых заболеваний гепатобилиарного отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–5], при длительном камненосительстве у ряда пациентов наблюдаются осложнения в виде формирования билиодигестивных соустьев. Свищи формируются как при пролежнях и прободении стенки желчного пузыря (ЖП), так и общего желчного протока (синдром Мириззи) [6–10]. При этом выявляются свищи с желудком [11–16], двенадцатиперстной (ДПК), тощей и правой половиной ободочной кишки. При полном сообщении между желчными путями и полыми органами ЖКТ возникает аэрохолия (наличие воздуха в желчевыводящих путях при рентгенологическом исследовании) [17–21]. Некоторые из билиодигестивных свищей осложняются обтурационной кишечной непроходимостью, как, например, синдром Буваре (обтурация антрального отдела желудка желчными камнями) [21–27] или холебезоаром при обтурации тонкой кишки [20, 21]. Диагностика полного свища, как правило, не вызывает затруднений. При эндоскопическом исследовании на стенке желудка или ДПК визуализируется дефект слизистой с подтеканием желчи или обнаруживаются конкременты в просвете этих органов [13, 22, 24, 25, 28]. Неполные свищи встречаются относительно реже, и их диагностика бывает иногда затруднительна в связи с разнообразной клинической картиной [10, 11, 14, 15].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

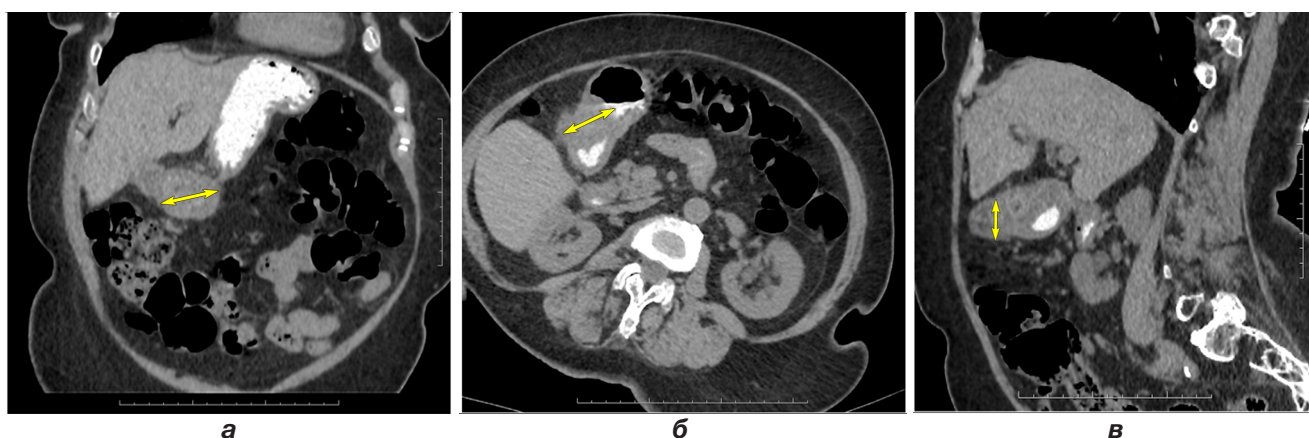
Представляем клиническое наблюдение редкой формы осложнения ЖКБ – неполного холецистогастрального свища с симуляцией подслизистой опухоли антрального отдела желудка.

Пациентка П., 72 года, поступила на плановое оперативное лечение в хирургическое отделение Иркутской городской больницы № 1 по поводу ЖКБ, хронического калькулёзного холецистита. Диагноз ЖКБ установлен более 10 лет назад. Ранее болевой синдром возникал не чаще одного раза в год, связан с нарушением диеты. Месяц назад после погрешностей в диете (приём жирной и жареной пищи) ощутила боли в правом подреберье, дискомфорт и привкус горечи во рту. Обратилась к терапевту по месту жительства, консультирована хирургом и направлена на плановое оперативное лечение с диагнозом: ЖКБ, хронический калькулёзный холецистит, обострение. При обследовании выявлены следующие изменения.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: в брюшной полости на глубине 26 мм у левого края печени опухолевидное образование с кальцинатами 26 × 36 мм (признаки поражения полого органа), желчный пузырь (ЖП) обычной формы, размерами 19 × 19 мм, толщина стенки – 3 мм, в просвете гиперэхогенное акустическое образование размером 9 × 5 мм. Заключение: Новообразование в брюшной полости? Камень ЖП.

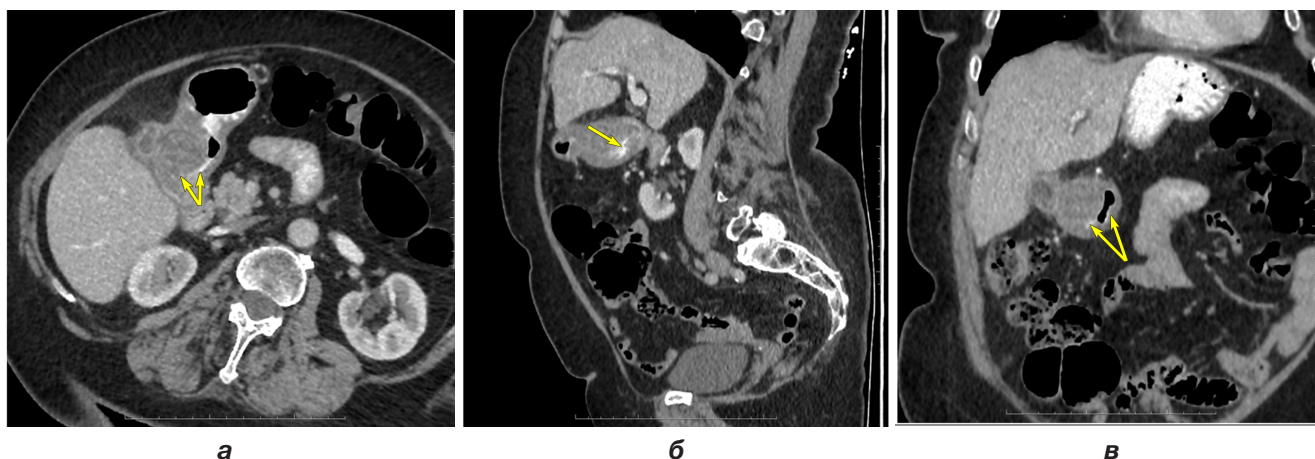
Эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭФГДС): в антральном отделе желудка по передней стенке определяется подслизистое образование полушаровидной формы, размером около 4 × 4 см, слизистая над образованием розовая, подвижная.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости: ЖП не увеличен, деформирован, изогнут, стенки разрыхлены, содержимое неоднородное. В выходном отделе желудка в подслизистом слое определяется образование (рис. 1, стрелкой указано образование) до 31 × 26 мм, неравномерно накапливающее контраст (рис. 2, стрелкой указано накопление контраста). Заключение: По МСКТ-картине больше данных за подслизистое образование выходного отдела желудка (по типу лейомиомы). Хронический холецистит.



**Рис. 1.** Новообразование антрального отдела желудка. Стрелкой указаны границы образования: **а** – фронтальное положение; **б** – горизонтальное положение; **в** – сагиттальное положение

**Fig. 1.** Neoplasm of the antral part of the stomach. The arrow indicates the boundaries of the formation: **a** – frontal position; **b** – horizontal position; **v** – sagittal position



**Рис. 2.** Новообразование антрального отдела желудка. Стрелкой указаны места накопления контраста: **а** – фронтальное положение; **б** – горизонтальное положение; **в** – сагиттальное положение

**Fig. 2.** Neoplasm of the antral part of the stomach. The arrow indicates the areas of contrast accumulation: **a** – frontal position; **b** – horizontal position; **v** – sagittal position

Принято решение о выписке пациентки для дополнительного обследования и консультации онколога с целью определения характера новообразования стенки антрального отдела желудка и исключения злокачественного новообразования ЖП с инвазией в стенку антрального отдела желудка.

В онкологическом диспансере выполнена эндосонография панкреатобилиарной зоны: передняя стенка антрального отдела в проекции ЖП выбухает в просвет в виде фиксированного псевдообразования до 3,5–4 см со сглаженными контурами, слизистая розовая, не инфильтрирована. При сканировании стратификация стенки желудка сохраняется, при этом мышечный слой утолщён до 12 мм. К стенке желудка в этой проекции тесно примыкает стенка ЖП, утолщённая до 7 мм, в просвете пузыря крупный конкремент до 20 мм в виде гиперэхогенного серпа с характерной акустической тенью, паравезикальные ткани повышенной эхогенности. Увеличения лимфоузлов не выявлено. Эндоскопическая картина хронического калькулёзного холецистита с формированием вторичных воспалительных изменений, не исключено формирование холецистогастрального свища. Образование стенки антрального отдела желудка было исключено. Рекомендовано выполнить повторное МСКТ-исследование органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Повторное МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием: ЖП небольших размеров, деформирован, стенка утолщена, жировая прослойка между ЖП и пилорическим отделом желудка не прослеживается. Желудок заполнен жидкостным содержимым, в пилорическом отделе отмечается округлое образование, диаметром 26 мм, после внутривенного контрастирования интенсивно накапливает контраст по периферии. Стенки пилорического отдела желудка неравномерно утолщены. Заключение: МСКТ-картина объём-

ного образования пилорического отдела желудка, с признаками инфильтративного роста в стенку ЖП.

По результатам биопсии из слизистой оболочки желудка в области образования выходного отдела желудка атипичных клеток не выявлено, признаки хронического гастрита. Повторный осмотр онколога: данных за новообразование антрального отдела желудка и злокачественное новообразование ЖП не выявлено, больной показано оперативное лечение в объёме холецистэктомии с гистологическим исследованием макропрепарата для исключения злокачественного процесса ЖП с переходом на антральный отдел желудка.

Пациентка повторно госпитализирована на плановое оперативное лечение. После предоперационной подготовки ей была выполнена операция. Выполнена лапаротомия правым подреберным доступом по Кохеру. В воспалительном конгломерате передняя стенка антрального отдела желудка, ЖП и большой сальник. Произведён висцеролиз, в процессе которого выявлен и разобщён холецистогастральный свищ. ЖП мобилизован и удалён после перевязки и пересечения пузырного протока и пузырной артерии. Свищевой дефект в стенке желудка расширен, из дефекта эвакуирован округлый конкремент чёрного цвета 15 × 10 × 10 мм, располагавшийся в подслизистом слое. Дефекта слизистой оболочки не выявлено, края дефекта стенки желудка иссечены, отправлены на гистологическое исследование. Дефект в стенке желудка ушит отдельными серозно-мышечными швами. В просвет ДПК установлен зонд, брюшная полость дренирована одним дренажом. Операция закончена послойным ушиванием передней брюшной стенки.

Послеоперационный период протекал без осложнений, зонд из желудка и ДПК удалён на следующий день, дренаж из брюшной полости удалён на вторые сутки. Заживление послеоперационной раны проходило первичным натяжением. Пациентка в удовлет-



ворительном состоянии выписана на 8-е сутки на амбулаторное лечение по месту жительства.

Гистологическое исследование ЖП и стенки желудка: хронический калькулёзный холецистит, в стенке желудка слизистая не определяется, некрозы, гнойно-гранулирующее воспаление, выраженный фиброз с участками гиалинизации, распространяющийся на прилежащую жировую клетчатку.

Пациентка обследована через 6 месяцев после операции амбулаторно. Жалоб не предъявляет, состояние близко к удовлетворительному, живот мягкий безболезненный, послеоперационный рубец в правом подреберье в удовлетворительном состоянии; заключение УЗИ органов брюшной полости: состояние после холецистэктомии. От эндоскопического исследования желудка пациентка отказалась.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ЖКБ является самым распространённым заболеванием гепатопанкреатобилиарной зоны пищеварительного тракта [1–3]. Длительно существующий хронический воспалительный процесс в ЖП и желчных протоках нередко приводит к формированию билиодигестивных свищей [4–6, 10], в том числе и неполных форм, что затрудняет диагностику и откладывает своевременное хирургическое лечение как единственно надёжный способ профилактики осложнений ЖКБ [1, 2].

Наше клиническое наблюдение подтверждает общемировую статистику о редкости подобных случаев. Несмотря на то, что МСКТ является высокоточным методом диагностики [10], полученные данные могут быть интерпретированы неверно. Наличие желчекаменной болезни не исключает вероятности развития опухолевого процесса в стенке желчного пузыря и инвазии в стенку желудка. Онконастороженность является приоритетной в диагностике любых объёмных образований вне зависимости от локализации и ранее установленных диагнозов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительное камненосительство у пациентки с ЖКБ способствовало постепенному формированию холецистогастрального свища, который в свою очередь симулировал признаки объёмного образования передней стенки антрального отдела желудка, что потребовало дополнительно обследования пациентки. Неоднозначная интерпретация данных различных методов исследований, в том числе МСКТ, УЗИ и эндоскопических исследований, не позволила выставить окончательный диагноз осложнённой формы ЖКБ – холецистогастрального свища, который был установлен только интраоперационно.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mendoza-Vélez M.L.Á., Cárdenas-Lailson L.E., Barlandas-Quintana E., Zubillaga-Mares A. Use of enhanced recovery after surgery protocol in laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic cholelithiasis. *Cir Cir*. 2022; 90(S2): 50-55. <https://doi.org/10.24875/CIRU.21000489>
2. Guzmán Calderón E., Carrera-Acosta L., Aranzabal Durand S., Espinoza Rivera S., Trujillo Loli Y., Cruzalegui Gómez R., et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of cholelithiasis, cholecystitis and choledocholithiasis for the Peruvian Social Security (EsSalud). *Rev Gastroenterol Peru*. 2022; 42(1): 58-69. <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2022.421.1379>
3. Fujita N., Yasuda I., Endo I., Isayama H., Iwashita T., Ueki T., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol*. 2023; 58(9): 801-833. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02014-6>
4. Dan W.Y., Yang Y.S., Peng L.H., Sun G., Wang Z.K. Gastrointestinal microbiome and cholelithiasis: Current status and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(10): 1589-1601. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i10.1589>
5. Koo J.G.A., Tham H.Y., Toh E.Q., Chia C., Thien A., Shelat V.G. Mirizzi syndrome – the past, present, and future. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 60(1): 12. <https://doi.org/10.3390/medicina60010012>
6. Jimenez M.C., Cubas R.F., Bowles R.J., Martinez J.M. Type IV Mirizzi syndrome: Brief report and review of management options. *Am Surg*. 2023; 89(5): 2030-2036. <https://doi.org/10.1177/00031348221105182>
7. Franceschi P., Brandi N., Pecorelli A., Vitale G., Cescon M., Renzulli M. Reverse Mirizzi syndrome. *Radiol Case Rep*. 2023; 18(11): 4157-4159. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.08.077>
8. Маринова Л.А., Леонова А.И., Демятова В.А., Гурмиков Б.Н., Чжао А.В. Эндоскопическое лечение синдрома Мириizzi. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023; (5): 105-110. [Marinova L.A., Leonova A.I., Demyatova V.A., Gurmikov B.N., Zhao A.V. Endoscopic treatment of Mirizzi syndrome. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023; (5): 105-110. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2023051105>
9. Froehlich M., Sodomini E.M., Fontenot T., Iftekhhar N., Chan C.N., Barber A. Mirizzi syndrome: The Trojan horse of gallbladder disease. *Surg Open Sci*. 2024; 18: 103-106. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2024.02.006>
10. Азимов Р.Х., Багмет Н.Н., Хусанов Ш.С., Левикин К.Е., Прокушев В.С., Глушков П.С. и др. Холецистогастральный свищ. Мультидисциплинарный опыт диагностики и лечения редкого осложнения желчекаменной болезни. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского*. 2024; 12(3): 92-95. [Azimov R.Kh., Bagmet N.N., Husanov Sh.S., Levikin K.E., Prokushev V.S., Glushkov P.S., et al. Cholecystogastric fistula. Multidisciplinary experience in diagnosing and treating a rare complication of cholelithiasis. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2024; 12(3): 92-95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2024-12-3-92-95>



11. Aljohani E., Awadalla M., Abdelkarim W., Alkadrou A. Cholecystogastric fistula: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2024; 122: 110141. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.110141>
12. Banday M., Patel G., Jain A., Singh M., Singh R.S. Laparoscopic management of incidentally detected cholecystogastric fistula – report of two cases. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018; 28(10): 809-810.
13. Gómez Otero M., Valdivielso Cortázar E., Miñones Ginarte C., Madarnás Alonso L., Pérez Vior L., Couto Wörner I., et al. Cholecystogastric fistula diagnosed by endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023; 115(12): 749-750. <https://doi.org/10.17235/reed.2023.9915/2023>
14. D'Amata G., Del Papa M., Palmieri I., Manzi F., Musmeci L., Florio G., et al. Cholecystogastric fistula. A case report and literature review. *Ann Ital Chir.* 2021; 10: S2239253X21036483
15. Alabd A., Dharbhamulla N., Elfant A. Novel iatrogenic cause of cholecystogastric fistula. *Cureus.* 2022; 14(3): e23531. <https://doi.org/10.7759/cureus.23531>
16. Rodriguez J.E.R., Grossi A.E.L.M.T., Siqueira V.R., de Siqueira Filho J.T., Pereira M.A.S., da Cunha D.G.C. Gallstone ileus associated with cholecystogastric fistula: Case report, diagnosis and surgical treatment. *Int J Surg Case Rep.* 2021; 86: 106328. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106328>
17. Nayak S.K., Parthasarathi R., Gupta G.H.V.R., Palanivelu C. Laparoscopic approach in cholecystogastric fistula with cholecystectomy and omental patching: A case report and review. *J Minim Access Surg.* 2021; 17(2): 245-248. [https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS\\_87\\_20](https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_87_20)
18. Hassine H.B., Ouertani F., Chaouch M.A., Jallali M., Jabra S.B., Noomen F. Operative management of cholecystogastric fistula as a rare complication of gallbladder empyema: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2024; 125: 110515. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.110515>
19. Zhu C., Zeitouni F., Vaughan J., Santos A.P. Laparoscopic management of combined cholecystogastric and cholecystocolonic fistulae. *BMJ Case Rep.* 2023; 16(8): e255951. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-255951>
20. Arian R., Farwati R., Toutounji Z., Farho M.A., Assi B.E. Intestinal obstruction induced by gallstone migration through unusual location of a cholecystogastric fistula: A rare case report. *Int J Surg Case Rep.* 2024; 122: 110149. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.110149>
21. Morales-Ortiz J.A., Cota-Novoa M.M., Mora G.F.B., Salinas-Quintero X.E., González-García A.E. Intestinal obstruction secondary to gallstone ileus: Case report. *Cir Cir.* 2021; 89(S2): 31-33. <https://doi.org/10.24875/CIRU.21000022>
22. Yang Y., Zhong D.F. Cholecystogastric fistula presenting as pyloric obstruction – a Bouveret's syndrome: A case report. *World J Gastrointest Endosc.* 2025; 17(1): 101534. <https://doi.org/10.4253/wjge.v17.i1.101534>
23. Ranjan P., Jha V.C., Gopal P., Banerjee D. Management of complicated Bouveret's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2024; 17(6): e261232. <https://doi.org/10.1136/bcr-2024-261232>
24. Ferhatoglu M.F., Kartal A. Bouveret's syndrome: A case-based review, clinical presentation, diagnostics and treatment approaches. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020; 54(1): 1-7. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2018.03779>
25. Rey Chaves C.E., Villamil C.J., Ruiz S., Galvis V., Conde D., Sabogal Olarte J.C. Cholecystogastric fistula in Bouveret syndrome: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2022; 93: 106918. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106918>
26. Osman K., Maselli D., Kendi A.T., Larson M. Bouveret's syndrome and cholecystogastric fistula: A case-report and review of the literature. *Clin J Gastroenterol.* 2020; 13(4): 527-531. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01114-7>
27. Zheng B., Li C., Wang S. Cholecystogastric fistula presenting as pyloric obstruction: A rare case of Bouveret syndrome. *Asian J Surg.* 2022; 45(1): 635-636. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.10.028>
28. McKenzie P., Adler D.G. Spontaneous cholecystogastric fistula treated endoscopically. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92(6): 1264-1265. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.043>

#### Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

#### Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

#### Конфликт интересов

Белобородов В.А. является членом редакционной коллегии журнала «Байкальский медицинский журнал» с мая 2022 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

#### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

#### Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

#### Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

#### Conflict of interest

Beloborodov V.A. has been a member of the editorial board of the Baikal Medical Journal since May 2022, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

#### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

**Вклад авторов**

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Информация об авторах**

**Белобородов Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

**Кожевников Михаил Александрович** – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-5831>

**Куимов Павел Александрович** – врач-хирург, заведующий хирургическим отделением № 2, Иркутская городская клиническая больница № 1, 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия.

**Петухов Алексей Анатольевич** – врач-рентгенолог, Иркутская городская клиническая больница № 1, 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия.

**Для переписки**

Белобородов Владимир Анатольевич, BVA555@yandex.ru

**Authors' contribution**

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Information about the authors**

**Vladimir A. Beloborodov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

**Mikhail A. Kozhevnikov** – Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-5831>

**Pavel A. Kuimov** – Surgeon, Head of the Surgical Department No. 2, Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, 664046, Irkutsk, Baikalskaya str., 118, Russian Federation.

**Aleksey A. Petukhov** – Radiologist, Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, 664046, Irkutsk, Baikalskaya str., 118, Russian Federation.

**Corresponding author**

Vladimir A. Beloborodov, BVA555@yandex.ru

Получена 15.02.2025  
Принята 17.04.2025  
Опубликована 10.06.2025

Received 15.02.2025  
Accepted 17.04.2025  
Published 10.06.2025

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-86-91>



## РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Белобородов В.А.<sup>1</sup>, Кельчевская Е.А.<sup>1</sup>, Генич Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Иркутская городская клиническая больница № 1, 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Осложнения хронических гастродуоденальных язв по-прежнему остаются актуальной проблемой несмотря на оптимизацию консервативного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Практически полный отказ от планового оперативного лечения и развитие в части случаев осложнений язвенной болезни привели к увеличению количества экстренных операций, при которых высока вероятность неблагоприятных исходов. Основными задачами в решении данной проблемы всё же остаются своевременная диагностика резистентных случаев терапии и своевременность назначения адекватного хирургического лечения. Сочетание различных осложнений язвенной болезни, особенно нетипичных, таких как холедоходуоденальный и холецистодуоденальный свищи, даёт неспецифические и разнообразные клинические проявления. Это оказывает существенное влияние на течение заболевания и диагностику. Выбор лечебной тактики у данной категории больных индивидуален.

**Клиническое наблюдение.** Представлено редкое клиническое наблюдение – сочетание нескольких осложнений, в том числе нетипичных, хронической язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Мужчина 58 лет поступил в хирургическое отделение с болями в спине и эпигастральной области, рвотой слизью, ранее не обследован. При эндоскопическом исследовании выявлена хроническая язва двенадцатиперстной кишки, осложнённая кровотечением, пенетрацией и дуоденальным свищом. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография позволили лишь определить признаки острого холецистита. По абсолютным показаниям выполнена лапаротомия. При ревизии диагноз уточнён, выявлена хроническая язва луковицы двенадцатиперстной кишки с пенетрацией в печёочно-двенадцатиперстную связку, два свища – холецистодуоденальный (между карманом Гартмана и язвой) и холедоходуоденальный, острый холецистит.

**Заключение.** Клинический пример демонстрирует сочетание нескольких осложнений хронической язвы двенадцатиперстной кишки, в том числе нетипичных. Выбранная лечебная тактика позволила добиться выздоровления пациента.

**Ключевые слова:** хроническая язва, двенадцатиперстная кишка, холецистодуоденальный свищ, холедоходуоденальный свищ, хирургическое лечение

**Для цитирования:** Белобородов В.А., Кельчевская Е.А., Генич Е.В. Редкое осложнение хронической язвы двенадцатиперстной кишки. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 86-91. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-86-91>

## A RARE COMPLICATION OF CHRONIC DUODENAL ULCER

Vladimir A. Beloborodov <sup>1</sup>, Elena A. Kelchevskaya <sup>1</sup>, Evgeny V. Genich <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, 664046, Irkutsk, Baykalskaya str., 118, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Complications of chronic gastroduodenal ulcers remain a pressing issue despite the optimization of conservative treatment of gastric and duodenal ulcers. The almost complete rejection of planned surgical treatment and the development of complications of ulcer disease in some cases have led to an increase in the number of emergency surgeries, in which there is a high probability of unfavorable outcomes. The main tasks in solving this problem are still timely diagnostics of resistant cases of therapy and timely prescription of adequate surgical treatment. The combination of various complications of peptic ulcer disease, especially atypical ones, such as choledochoduodenal and cholecystoduodenal fistulas, gives non-specific and diverse clinical manifestations. This has a significant impact on the disease course and diagnostics. The choice of treatment tactics for this category of patients is individual.

**Case description.** A rare clinical observation is presented – a combination of several complications, including atypical ones, of a chronic ulcer of the duodenal bulb. A 58-year-old man was admitted to the surgical department with back and epigastric pain, vomiting mucus, and had not been examined before. Endoscopic examination revealed a chronic ulcer of the duodenum complicated by bleeding, penetration, and duodenal fistula. Ultrasound examination and computed tomography allowed only to determine the signs of acute cholecystitis. According to absolute indications, laparotomy was performed. During revision, the diagnosis was clarified, a chronic ulcer of the duodenal bulb with penetration into the hepatoduodenal ligament, two fistulas – cholecystoduodenal (between Hartmann's pouch and the ulcer) and choledochoduodenal, acute cholecystitis were detected.

**Conclusion.** The clinical example demonstrates a combination of several complications of chronic duodenal ulcer, including atypical ones. The chosen treatment tactics allowed the patient to recover.

**Key words:** *chronic ulcer, duodenum, cholecystoduodenal fistula, choledochoduodenal fistula, surgical treatment*

**For citation:** Beloborodov V.A., Kelchevskaya E.A., Genich E.V. A rare complication of chronic duodenal ulcer. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 86-91. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-86-91>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Применение современной медикаментозной терапии язвенной болезни (ЯБ) привело к отказу от её планового хирургического лечения в большей части случаев. Однако число больных с осложнениями данного заболевания, в том числе сочетанными, которые требуют экстренного оперативного вмешательства, в настоящее время не только не уменьшается, но даже имеет тенденцию к росту. При этом преобладает количество случаев, в которых наблюдается сочетание нескольких осложнений [1–4]. Наиболее редко встречаются такие осложнения ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК), как холедоходуоденальный и холедоходуоденальный свищи. В литературе встречаются одиночные описания билиодигестивных свищей (БДС) как осложнений ЯБ ДПК [6–14]. Упоминаний о сочетании холедох- и холедоходуоденального свищей при осложнённой хронической язве ДПК не найдено. Впервые БДС на фоне пенетрирующей язвы ДПК описал Bartholin в 1654 г. [5].

Клинические проявления атипичны и могут быть весьма разнообразными. При обследовании выявляются симптомы хронического холецистита и холангита, панкреатита, язвенной болезни с жалобами на боли в позвоночнике, потерей массы тела и признаками диспепсии.

В этих наблюдениях осложнений ЯБ отмечается низкая эффективность инструментальных методов исследования при дооперационной диагностике. Наличие БДС можно заподозрить при обзорной рентгенографии органов брюшной полости у пациентов с пневмобилией без указания в анамнезе на хирургические вмешательства на желчных путях или недавно произведённую эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, с помощью комплексного обследования: рентген-контрастного с барием, ультразвукового исследования, эзофагогастродуоденоскопии, компьютерной томографии, магниторезонансной томографии. В подавляющем большинстве случаев данная патология диагностируется интраоперационно [8, 11, 13, 15–17].

Предлагаются различные методы хирургического лечения пациентов с БДС, но в каждом конкретном случае требуется индивидуальный выбор оперативного вмешательства, объём которого может отличаться в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей, степени и объёма патологических изменений. Отмечается высокий уровень послеоперационных осложнений.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Приводим клинический пример диагностики и успешного лечения пациента с редким сочетанием осложнений хронической язвы луковицы ДПК. Пациент 58 лет, поступил в хирургическое отделение

в экстренном порядке с направительным диагнозом: Прободение кишечника (нетравматическое). Межрёберная невралгия? Острый холецистит? При поступлении беспокоили боли в спине, по ходу рёбер (визуальная аналоговая шкала боли – 4 балла), в правом подреберье и эпигастрии, рвота слизью, повышение артериального давления. Считает себя больным в течение двух недель, когда появились описанные симптомы. Начало заболевания ни с чем не связывает. Ранее обследование верхних отделов пищеварительного тракта не проводилось.

При пальпации определяется слабая болезненность в правом подреберье, эпигастрии. Положительные симптомы Ортенера, Кера.

При лабораторном обследовании выявлен лейкоцитоз ( $18,8 \times 10^9/\text{л}$ ) без сдвига влево, эритроциты –  $3,83 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 118 г/л. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи – без отклонений от нормальных значений.

При ультразвуковом исследовании отмечены признаки острого холецистита (размеры желчного пузыря –  $58 \times 26$  мм, содержимое однородное, конкрементов не выявлено, стенка до 1,0 см с расслоением).

Назначена спазмолитическая, противовоспалительная терапия. В течение суток отмечена положительная динамика в виде купирования болевого синдрома.

Выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Выявлена деформация луковицы ДПК, отёк, гиперемия слизистой, язвенный дефект слизистой на передней и верхней стенках размерами  $6,5 \times 5,0$  см, глубиной около 2,5 см с неровным дном, покрытым фибрином. В центре дефекта видны два тромбированных сосуда размерами около 0,2 см, в центре дна – устье свища около 0,3 см в диаметре, из которого в большом количестве поступает прозрачная желчь. Взята биопсия из антрального отдела желудка и из краёв язвы луковицы ДПК. Заключение: Гигантская хроническая язва луковицы ДПК, осложнённая остановившимся кровотечением (Forrest 2a), пенетрацией и дуоденальным свищом. Дистальный язвенный эзофагит (степень D по Лос-Анджелесской классификации) с склонностью к кровотечению (Forrest 2c). Острые геморрагические эрозии антрального отдела желудка (III тип по классификации Tajima). Язвенная деформация луковицы ДПК. Поверхностный гастрит. Выраженный бульбит.

Результаты гистологического исследования:

- биоптат слизистой желудка с картиной глубокого активного выраженного хронического гастрита с выраженным отёком собственной пластинки. *Helicobacter pylori* не обнаружены.
- фрагменты слизистой ДПК из края дефекта: выраженное воспаление, некрозы, детрит, отложения гемосидерина.

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости. Внутривенные желчные протоки не расширены. Холедох



не расширен. Жёлчный пузырь овоидной формы,  $6 \times 3$  см, стенка отёчна, утолщена до 1,05 см, содержимое гомогенное, конкрементов не выявлено. Заключение: картина острого холецистита.

Учитывая признаки острого холецистита, размеры, локализацию, характеристики язвы, наличие пузырно-дуоденального свища и высокий риск развития кровотечения, больному показана операция в объёме резекции желудка, холецистэктомии.

Выполнена срединная лапаротомия. При ревизии: желчный пузырь не напряжён, не увеличен, стенка отёчна, умеренно инфильтрирована, ДПК деформирована, расширена до 4 см, с признаками дуоденостаза, сразу за привратником – циркулярная хроническая язва до 5,0 см, плотная, пенетрирующая в желчный пузырь и в холедох. Выявлены пузырно-дуоденальный свищ между карманом Гартмана и язвой диаметром до 0,7 см и холедоходуоденальный свищ (до 0,5 см диаметром), разобщены (рис. 1). Произведена резекция 2/3 желудка. Холедох не расширен, гепатодуоденальная связка с воспалительными и рубцовыми изменениями. Культи ДПК ушита аппаратным швом с погружением в отдельные серо-серозные швы. Выделены пузырная артерия и пузырный проток, раздельно перевязаны. Холецистэктомия «от шейки». Ревизия холедоха через свищевое отверстие – зонд свободно проходит в печёчные протоки и в ДПК. Через свищевое отверстие установлен дренаж Кера. Наложен двухрядный позадиободочный гастроэнтероанастомоз по Бильрот-2 в модификации Гофмейстера – Финстерера. Установлен дренаж к области культи ДПК.

Диагноз: Язвенная болезнь. Хроническая язва ДПК, осложнённая пенетрацией язвы ДПК в гепа-

тодуоденальную связку с формированием холедоходуоденального и холецистодуоденального свищей.

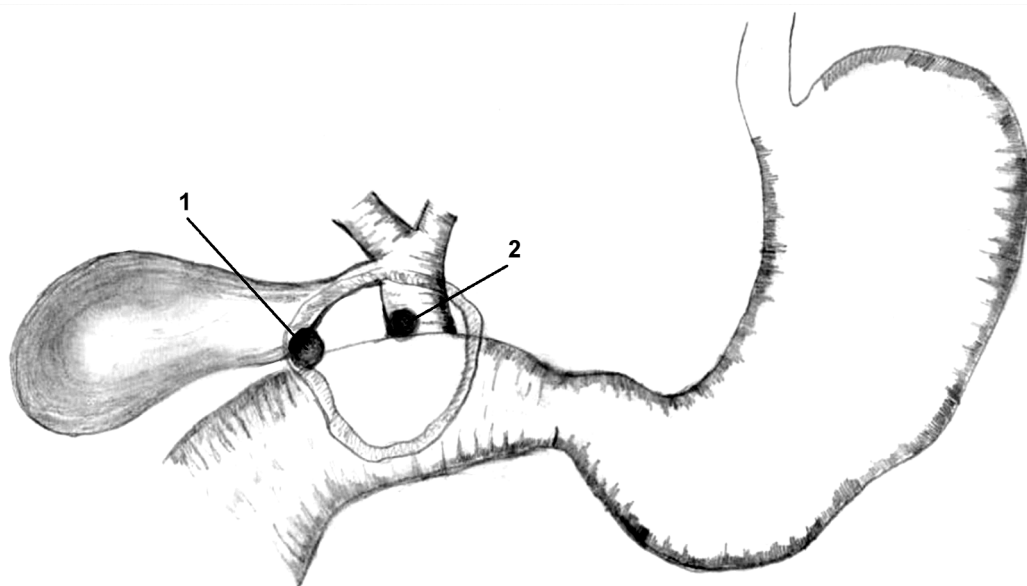
По результатам послеоперационного гистологического исследования установлено: Острый деструктивный холецистит (оболочки с участками некроза, очаги аденомиоза, в стенке гнойно-гранулирующее воспаление). Хроническая язва ДПК в стадии обострения. Хронический атрофический гастрит.

На 6-е сутки после операции выполнена холангиография: при введении контраста через Т-образный дренаж по Керу, установленный в холедохе, контрастируются нерасширенные внутрипечёчные протоки, холедох диаметром 0,6 см, дефекты наполнения не визуализируются. Контраст в ДПК поступает.

Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление раны первичным натяжением. В последующем своевременно удалён дренаж из холедоха. Пациент выписан из стационара и наступило выздоровление.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы отмечается увеличение числа экстренных операций по поводу осложнений ЯБ с высокой вероятностью неблагоприятных исходов [3]. При этом преобладает количество случаев, в которых наблюдается сочетание нескольких осложнений [1–4]. В описанном нами клиническом примере отсутствие своевременной диагностики и лечения хронической язвы луковицы ДПК у пациента привело к развитию сочетанных осложнений, в том числе нетипичных. Наиболее редко встречаются такие осложнения ЯБ ДПК, как холедоходуоденальный и хо-



**Рис. 1.** Схематичное изображение локализации язвы и билиодигестивных свищей. 1 – холецистодуоденальный свищ, 2 – холедоходуоденальный свищ

**Fig. 1.** Schematic representation of the localization of ulcers and biliodigestive fistulas. 1 – cholecystoduodenal fistula, 2 – choledochoduodenal fistula

лецистодуоденальный свищи. В литературе встречаются одиночные описания билиодигестивных свищей как осложнений ЯБ ДПК [6–14]. Упоминаний о сочетании холедохо- и холецистодуоденального свищей при осложнённой хронической язве ДПК, как у нашего пациента, не найдено.

В подавляющем большинстве случаев сочетанные осложнения ЯБ диагностируются интраоперационно [8, 11, 13, 15–17]. В нашем наблюдении ЯБ ДПК в осложнённой форме впервые была выявлена при эндоскопическом исследовании в условиях неотложной хирургии. При этом окончательно уточнить степень патологических изменений (два свища) удалось только интраоперационно.

Отсутствуют единые и проработанные пути решения проблемы, предлагаются различные методы хирургического лечения пациентов с БДС, но в каждом конкретном случае требуется индивидуальный выбор оперативного вмешательства, объём которого может отличаться в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей, степени и объёма патологических изменений. Отмечается высокий уровень послеоперационных осложнений. В приведённом клиническом примере до- и интраоперационная диагностика позволила выбрать верную хирургическую тактику.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический пример демонстрирует сочетание нескольких осложнений хронической язвы двенадцатиперстной кишки, в том числе нетипичных. Язвенная болезнь протекала бессимптомно. Билиодигестивные свищи не имели специфических проявлений. Несмотря на позднюю диагностику язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, благодаря своевременному выявлению осложнений, правильно выбранной лечебной тактики в urgentных условиях удалось добиться благоприятного исхода.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кадыров Д.М., Кодиров Ф.Д., Сайдалиев Ш.Ш., Табаров З.В. Сочетанные осложнения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: классификация и некоторые аспекты патогенеза и тактики хирургического лечения. *Здравоохранение Таджикистана*. 2022; 2: 38–47. [Kadyrov D.M., Kodirov F.D., Sajdaliev Sh. Sh., Tabarov Z.V. Combined complications of duodenal ulcer: Classification and some aspects of pathogenesis and surgical treatment tactics. *Zdravooxranenie Tadjikistana*. 2022; 2: 38–48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2022-353-2-38-48>
2. Переходов С.Н., Милуков В.Е., Бартош Н.О., Краснопорова М.С. Современная оценка эпидемиологии и осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2024; 28(2): 230–245.

[Perekhodov S.N., Milyukov V.E., Bartosh N.O., Krasnoperoval M.S. Modern assessment of epidemiology and complications of gastric and duodenal peptic ulcer disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2024; 28(2): 230–245. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2024-28-2-230-245>

3. Цкаев А.Ю., Саркисян М.К., Копьев М.В. Сочетанные осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки как далёкая от решения хирургическая проблема. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023; 22(2): 111–117. [Tskaev A. Yu., Sarkisjan M.K., Kopyev M.V. Combined complications of peptic ulcer diseases as a surgical problem far from being resolved. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2023; 22(2): 111–117. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2023.2.15>
4. Yadav T.N., Deo K.B., Gautam S., Awale L., Pandit N. Complicated peptic ulcer with bleeding, gastric outlet obstruction, and choledochoduodenal fistula. *Cureus*. 2020; 12(10): e11189. <https://doi.org/10.7759/cureus.11189>
5. Воробей А.В., Орловский Ю.Н., Вижинис Е.И., Шулейко А.Ч. Хирургическое лечение билиобилиарных и билиодигестивных свищей. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21(3): 92–100. [Vorobey A.V., Orlovskiy Yu.N., Vizhinis E.I., Shuleyko A.Ch. Surgical treatment of biliobiliary and biliodigestive fistulas. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2016; 21(3): 92–100 (In Russian)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016392-100>
6. Соломонова Г.А., Завада Н.В., Груша В.В., Шиманский И.Е., Матвеев А.А. Язва двенадцатиперстной кишки, осложнённая кровотечением и пенетрацией. Хирургическое лечение. *Хирургия. Восточная Европа*. 2012; 4(4): 31–40. [Solomonova G.A., Zavada N.V., Grusha V.V., Shimansky I.E., Matveev A.A. Duodenal ulcer complicated by bleeding and penetration – surgical treatment. *Surgery. Eastern Europe*. 2012; 4(4): 31–40. (In Russ.)].
7. Sreekumar S., Vithayathil M., Gaur P., Karim S. Choledochoduodenal fistula: A rare complication of acute peptic ulcer bleeding. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(11): e246532. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246532>
8. Chaouch M.A., Nacef K., Ghannouchi M., Khalifa M.B., Chaouch A., Abdelkafi M., et al. Choledochoduodenal fistula due to peptic duodenal ulcer diagnosed by X-barium meal study: Interest of medical treatment. *Pan Afr Med J*. 2018; 29: 177. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.29.177.15043>
9. Topal U., Savci G., Sadikoglu M.Y., Tuncel E. Choledochoduodenal fistula secondary to duodenal peptic ulcer. A case report. *Acta Radiol*. 1997; 38(6): 1007–1009. <https://doi.org/10.1080/02841859709172119>
10. Jaballah S., Sabri Y., Karim S. Choledochoduodenal fistula due to duodenal peptic ulcer. *Dig Dis Sci*. 2001; 46(11): 2475–2479. <https://doi.org/10.1023/a:1012384105644>
11. Stagnitti F., Stagnitti A., Tarcoveanu E. Spontaneous biliary-enteric fistulas and associated complications: An overview. *Chirurgia (Bucur)*. 2021; 116(6 Suppl): S28–S35.
12. Amine S., Yacine O., Souhaib A., Ahmed B.M., Anis H., Kacem M. Hook-shaped distal common bile duct due to peptic ulcer mimicking cholangiocarcinoma. *Int J*

*Surg Case Rep.* 2024; 125: 110456. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.110456>

13. AlZahrani S., AlMabadi B., AlZaharani A., Shariff M.K. An unusual case of choledochoduodenal fistula secondary to peptic ulcer presenting with cholangitis and pneumobilia. *Cureus.* 2023; 15(6): e40915. <https://doi.org/10.7759/cureus.40915>

14. Uhe I., Litchinko A., Liot E. Peptic ulcer disease complicated with choledochoduodenal fistula and gastrointestinal bleeding: A case report and review of the literature. *Front Surg.* 2023; 10: 1206828. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1206828>

15. Fedidat R., Safadi W., Waksman I., Hadary A. Choledochoduodenal fistula: An unusual case of pneumobilia. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014: bcr2014206798. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206798>

16. Muralidhar V., Ajmal I.T., Anand P., Rino R.V. Choledochogastro-gastric fistula due to chronic peptic ulcer with gastric outlet obstruction and pneumobilia. *BMJ Case Rep.* 2024; 17(2): e259395. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-259395>

17. Kakked G.A., Bhatt N.R., Bhatt R. Pneumobilia with gastric outlet obstruction. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015211053. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211053>

#### Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

#### Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

#### Конфликт интересов

Белобородов В.А. является членом редакционной коллегии журнала «Байкальский медицинский журнал» с мая 2022 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

#### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

#### Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

#### Информация об авторах

**Белобородов Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

**Кельчевская Елена Арнольдовна** – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3554-9997>

**Генич Евгений Вячеславович** – врач-хирург, Иркутская городская клиническая больница № 1, 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, Россия.

#### Для переписки

Белобородов Владимир Анатольевич, BVA555@yandex.ru

#### Informed consent for publication

Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

#### Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

#### Conflict of interest

Beloborodov V.A. has been a member of the editorial board of the Baikal Medical Journal since May 2022, but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

#### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

#### Authors' contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

#### Information about the authors

**Vladimir A. Beloborodov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3299-1924>

**Elena A. Kelchevskaya** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3554-9997>

**Evgeny V. Genich** – Surgeon, Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, 664046, Irkutsk, Baikalskaya str., 118, Russian Federation

#### Corresponding author

Vladimir A. Beloborodov, BVA555@yandex.ru

Получена 19.04.2025  
Принята 21.05.2025  
Опубликована 10.06.2025

Received 19.04.2025  
Accepted 21.05.2025  
Published 10.06.2025

# ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-92-107>



## КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ (ЛЕКЦИЯ)

Ткачук Е.А.<sup>1</sup>, Семинский И.Ж.<sup>1</sup>, Карагяур М.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, ул. Колмогорова, 1, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Клеточные технологии являются перспективным направлением современной медицины, которое позволяет разрабатывать методики, способные преодолеть ранее неразрешимые проблемы оказания медицинской помощи.

**Цель исследования.** В доступной форме изложить основные понятия и направления развития современных клеточных технологий.

**Методы.** Основу лекции составляет анализ отечественных и зарубежных источников за последние 15 лет.

**Результаты.** Показано, что клеточные технологии являются современной инновационной базой для проведения репаративной терапии, имеют большое значение для развития трансплантологии, фармакологии и других медицинских направлений. Развитие клеточных технологий тесно связано с понятием о стволовых клетках. В лекции рассмотрены основные принципы их культивирования и применения.

**Заключение.** Клеточные технологии – перспективный метод современной регенеративной медицины. Развитие клеточных технологий и управление развитием стволовых клеток открывают целый ряд новых направлений оказания медицинской помощи, таких как биопринтинг, биобанкинг, заместительная и регенеративная терапия.

**Ключевые слова:** клеточные технологии, стволовые клетки, регенеративная терапия

**Для цитирования:** Ткачук Е.А., Семинский И.Ж., Карагяур М.Н. Клеточные технологии (лекция). *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 71-86. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-71-86>

## CELLULAR TECHNOLOGIES (LECTURE)

Elena A. Tkachuk <sup>1</sup>, Igor Zh. Seminskiy <sup>1</sup>, Maxim N. Karagyaur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University named after M.V. Lomonosov, 119991, Moscow, Kolmogorova str., 1, Russian Federation

---

### ABSTRACT

**Background.** The development of cellular technologies is a very promising direction in the development of modern medicine, which allows developing methods that can overcome previously insoluble problems of medical care.

**The aim of the study.** To present the basic concepts and directions of development of modern cellular technologies in an accessible form.

**Materials and methods.** The basis of the lecture is the analysis of domestic and foreign sources over the past 15 years.

**Results.** It is shown that cellular technologies are a modern innovative basis for reparative therapy, are of great importance for the development of transplantology, pharmacology and other medical fields. The development of cellular technologies is closely related to the concept of stem cells. The lecture discusses the basic principles of their cultivation and application.

**Conclusion.** Cellular technologies are a promising method of modern regenerative medicine. The development of cell technologies and management of stem cell development open up a number of new areas of medical care, such as bioprinting, biobanking, replacement and regenerative therapy.

**Key words:** *cell technologies, stem cells, regenerative therapy*

**For citation:** Tkachuk E.A., Seminskiy I.Zh., Karagyaur M.N. Cell technologies (lecture). *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 71-86. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-71-86>



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Развитие молекулярно-генетических технологий позволяет современной медицине разрабатывать новые методы и технологии лечения самых сложных нарушений здоровья, в том числе ранее неизлечимых. К таким методам относятся клеточные технологии, которые начали своё бурное развитие в начале прошлого столетия и на сегодняшний момент выделены в самостоятельное научное направление, имеющее огромные перспективы. В настоящее время разрабатываются такие направления клеточных технологий как регенеративная медицина, выращивание и биопринтинг искусственных органов, биобанкирование [1].

## ВВЕДЕНИЕ

Клеточная терапия – перспективный метод лечения, который подразумевает коррекцию заболеваний на клеточном уровне. Современные клеточные технологии – это совокупность методов, направленных на выделение отдельных типов клеток, их культивирование с последующим использованием самих клеток или продуктов их жизнедеятельности в восстановлении повреждённых органов и тканей человека [2].

### История вопроса

Понимание роли и функций стволовых клеток позволило развиваться клеточной терапии как отдельному направлению в лечении больных. Началось всё с Роберта Гука, который в 1665 г. открыл ячеистое клеточное строение растений. В 1683 г. А. Левенгук впервые описал морфологию одноклеточных организмов, что привело к созданию в 1839 г. М. Шлейденем и Т. Шванном клеточной теории [3].

Первая попытка лечения с помощью клеток относится к 1891 г., когда физиолог и невропатолог Шарль Броун-Секар и физиолог Жак д'Арсонваль попытались излечить больного лейкемией путём приёма вытяжки костного мозга «*per os*». Но естественно потерпели неудачу, хотя были на верном пути [4].

Важный вклад в развитие клеточных технологий внёс русский гистолог профессор Военно-медицинской академии Александр Александрович Максимов (рис. 1). До сих пор А.А. Максимов считается одним из основоположников учения о гемопоэтических стволовых клетках. Изучая морфологию воспаления в течение тридцати лет, он описал гемоцитопоз в костном мозге и его стадии, сформулировал представления о «полибласте», что было отражено в его докладе о стволовых клетках в 1908 г. А.А. Максимов изучал соединительную и кроветворную ткань, лимфоузлы, применяя методы окрашивания клеточных культур. Ему удалось доказать, что костномозговая соединительная ткань на протяжении всей жизни организма сохраняет недифференцированные, камбиальные клетки, способные

дифференцироваться в лимфоциты и специализироваться как клетки соединительной ткани и крови [5].



**Рис. 1.** А.А. Максимов – основоположник учения о гемопоэтических стволовых клетках

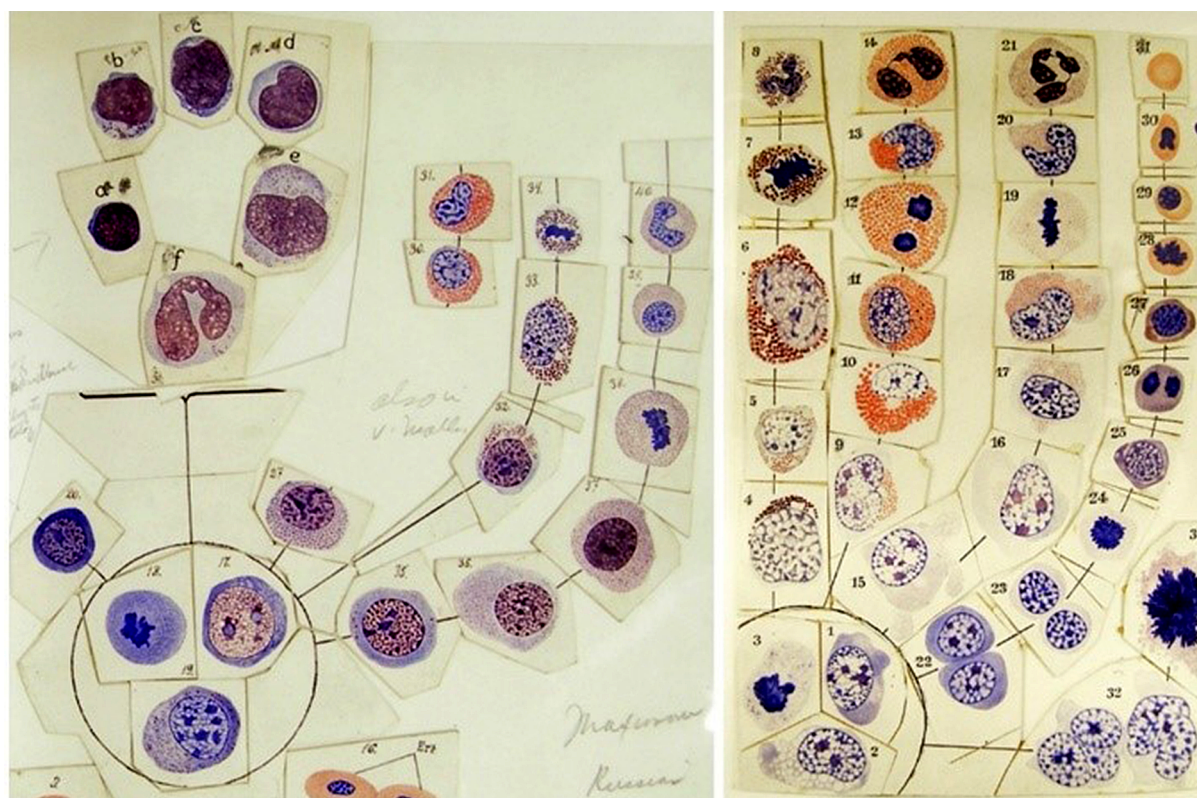
**Fig. 1.** A.A. Maksimov – the founder of the theory of hematopoietic stem cells

В 1914 г. А.А. Максимов издал учебник «Основы гистологии», в который были включены иллюстрации, сделанные автором (рис. 2) [6].

Полученные данные вдохновили других исследователей, и уже в 1925 г. был создан первый в мире Центр биологических ресурсов коллекции клеток АТСС (американская коллекция типовых культур). Он включил наиболее известные сегодня референс-штаммы и клеточные линии, что придало импульс дальнейшему развитию клеточных технологий [7].

В 1940 г. Моррис и Самбак совершили первую успешную пересадку костного мозга больному с апластической анемией от монозиготного близнеца [8].

В 1948 г. была показана возможность производства вакцин в культуре клеток, а в 1951 г. получена линия клеток, названная HeLa по имени пациентки Генриетты Лакс (рис. 3), от которой были получены эти клетки. Генриетта Лакс – афроамериканка, умершая от аденокарциномы шейки матки в 1951 г. стала невольным источником биоматериала, на основании которого создана линия широко используемых в научных целях «бессмертных» клеток HeLa. Клетки аденокарциномы Генриетты Лакс, ставшие основой клеточной линии HeLa, являются носителями высокоонкогенного вируса папилломы человека HPV18, который подавляет активность ключевых негативных регуляторов клеточного цикла, – p53 и pRB. Помимо этого в клетках HeLa повышена активность фермента теломеразы, восстанавливающая концевые участки хромосом – теломеры [9]. Всё это в совокупности



**Рис. 2.** Варианты схемы кроветворения, стволовые клетки – в круге. Рисунок А.А. Максимова, из библиотеки Чикагского университета [6]

**Fig. 2.** Variants of the hematopoiesis scheme, stem cells are in a circle. Drawing by A.A. Maksimov, from the library of the University of Chicago [6]

обеспечивает способность клеток HeLa практически неограниченно делиться, что отличает их от нормальных (нетрансформированных) соматических клеток, для которых существует предел Хейфлика – лимит раундов делений клеток человека *in vitro*, открытый Леонардом Хейfliком в 1961 г. [9].



**Рис. 3.** Генриетта Лакс стала невольным источником культуры клеток HeLa [9]

**Fig. 3.** Henrietta Lacks became the unwitting source of HeLa cell culture [9]

В 1968 г. А.Я. Фриденштейном были описаны мезенхимальные стволовые клетки, а в 1977 г. А.Я. Фриденштейн и И. Л. Чертков обобщили известные на тот момент данные в монографии «Клеточные основы кроветворения». В 1975 г. С. Мильштейн, Ж. Келер и Н. Эрне разработали технологию гибридом и производства моноклональных антител, за что в 1984 г. получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине [10].

Последующие открытия внесли весомый вклад в развитие современных клеточных технологий. Так, в 1981 г. были получены эмбриональные стволовые клетки мыши. В 1996 г. Яном Вилмутом (Ian Wilmut) клонирована овечка Долли. В 1998 г. Джеймсом Томсоном были получены эмбриональные стволовые клетки человека. Одновременно с ним Джон Гирхарт из Университета Джона Гопкинса в США опубликовал статью на эту же тему в *Анналах национальной академии США*. Последующие исследования позволили Шиньи Яманака в 2006 г. установить транскрипционные факторы, ответственные за формирование плюрипотентности, и получить с их помощью индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, за что он в 2012 г. был удостоен Нобелевской премии вместе с Дж. Гордоном, который за несколько десятков лет до этого клонировал лягушку. Бурный рост клеточных технологий способствовал принятию в 2017 г. в России закона, регламентирующего правила получения, обращения и применение



ния клеток для терапии: «О биомедицинских клеточных продуктах» [11].

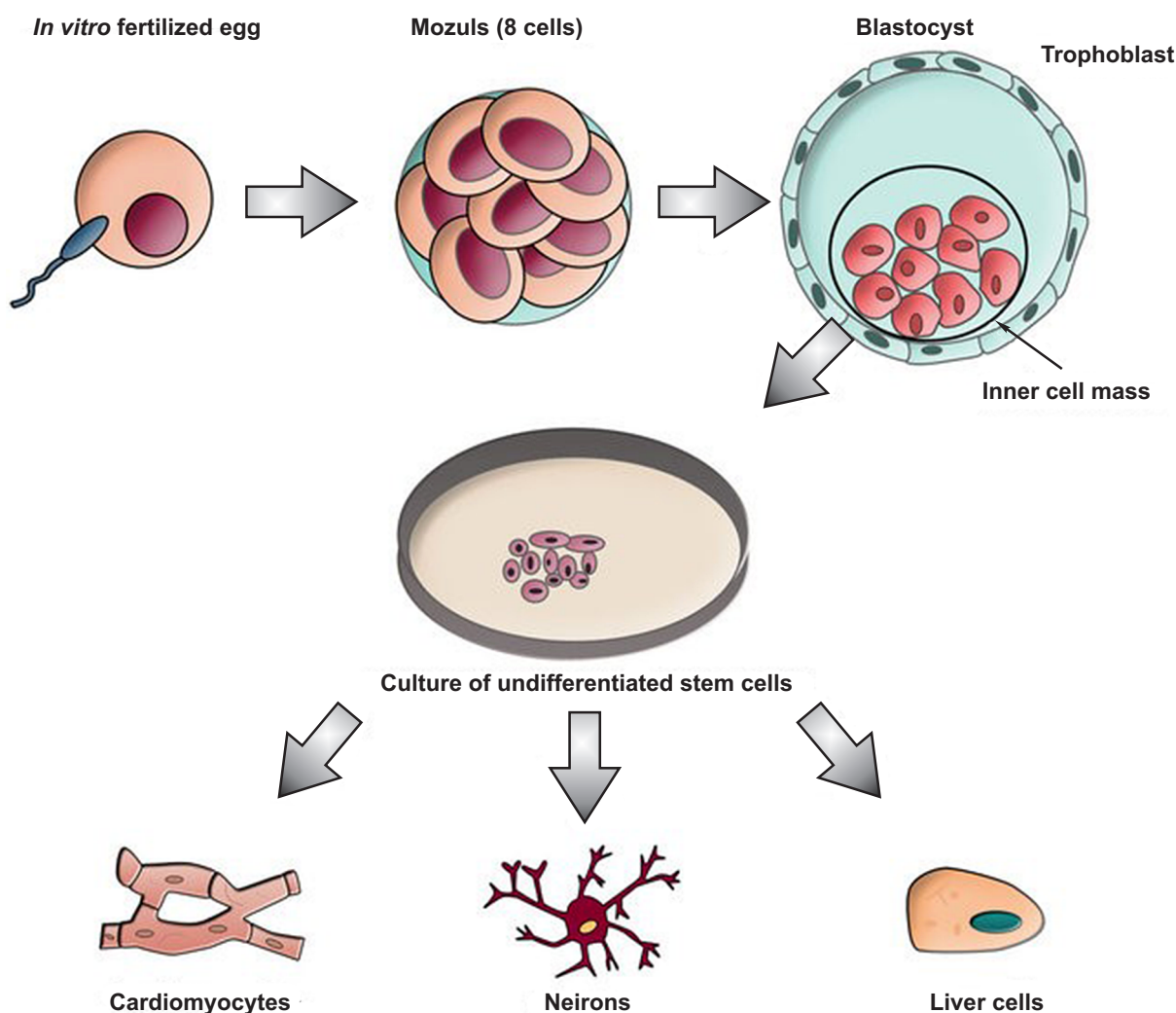
### Понятие о стволовых клетках

Основу клеточных технологий составляют стволовые клетки. Стволовая клетка (СК) – это клетка-предшественница всех клеток и тканей нашего организма, характеризующаяся следующими свойствами: она неспециализированная, недифференцированная, самообновляющаяся и способна делиться асимметрично. СК способны к дальнейшей широкой специализации и сохраняют эту способность в течение жизни (рис. 4) [12].

В 1961 г. профессор Л. Хейфлик обнаружил, что клетки человека делятся ограниченное число раз и гибнут приблизительно после 50 делений. Порог в 50 делений назвали пределом Хейфлика [14]. В дальнейшем было доказано, что лимит Хейфлика связан с теломерами, которые «отмеряют», сколько раз может делиться клетка. За это открытие в 2009 г.

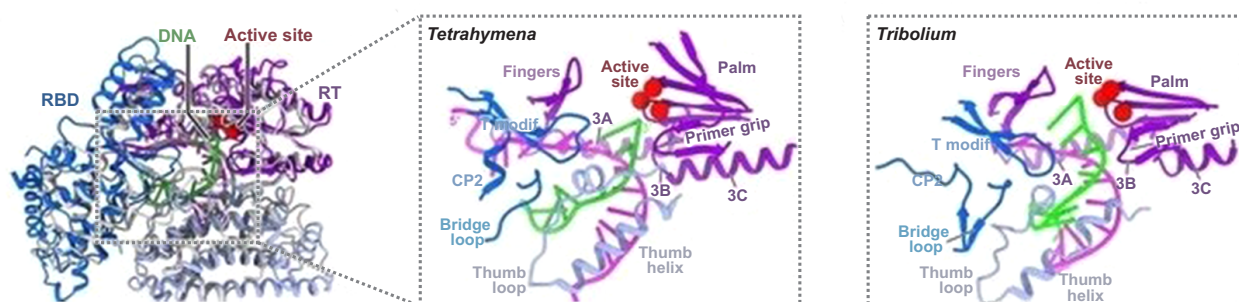
Элизабет Блекберн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак получили Нобелевскую премию. Понимание роли теломера имеет огромное значение для реализации клеточных технологий. Теломерами являются концы хромосом, которые предохраняют хромосому от потери нуклеотидов (генетического материала). Теломеры состоят из одной и той же последовательности азотистых оснований (у человека – TTAGGG), которая повторяется около 3 тысяч раз. Длину теломеры поддерживает фермент теломераза (рис. 5). Обычная клетка после определённого количества делений в искусственной среде (пассажей), со временем теряет теломеры и в результате либо стареет и дегенерирует, либо трансформируется и превращается в постоянную клеточную линию [13].

Стволовые клетки обладают неограниченной способностью к делению, так как могут восстанавливать свои теломеры. Высокая экспрессия регуляторных генов, таких как *HoxB4*, *Hes-1* или *AML1-ETO* приводит к делению стволовых клеток *in vitro*



**Рис. 4.** Генерация эмбриональных стволовых клеток. Оплодотворённая яйцеклетка развивается до стадии бластоцисты [13]

**Fig. 4.** Generation of embryonic stem cells. The fertilized egg develops to the blastocyst stage [13]



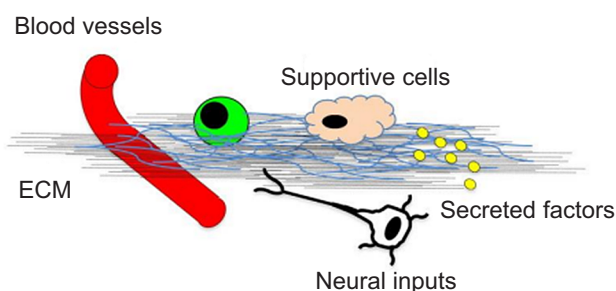
**Рис. 5.** Схематическое строение теломеразы на примере *Tetrahymena* (род свободноживущих пресноводных ресничных инфузорий) и *Tribolium castaneum* (жук семейства чернотелок) [15]

**Fig. 5.** Schematic structure of telomerase using the example of *Tetrahymena* (a genus of free-living freshwater ciliates) and *Tribolium castaneum* (a beetle of the darkling beetle family) [15]

и *in vivo*. Однако известны и другие гены, которые активно экспрессируются в стволовых клетках: такие как *OCT3*, *SOX2*, *KLF4*, *c-MYC*, *NOTCH*, *NANOG*, *LIN28*, *ZEB1*, *SNAIL*, *VIM*, *TWIST*. Они называются генами «стволовости». Изучение их активности имеет значение для диагностики опухолей [16].

### Понятие о «нише»

Дифференцировка стволовых клеток зависит от многих факторов, которые участвуют в эпигенетической регуляции стволовых клеток и их трансформации в определённый тип клеток. Это так называемое понятие о «нише» или микроокружении стволовой клетки, необходимом для её жизнедеятельности и координации поведения на уровне организма. К функциям «ниши» относятся: обеспечение стабильного окружения стволовой клетки, контроль дифференцировки и самообновления СК, поддержка СК в состоянии покоя (в недифференцированном состоянии), защита СК с помощью молекул внеклеточного матрикса и адгезии (рис. 6) [17].



**Рис. 6.** Компоненты в «нише» стволовых клеток [17]

**Fig. 6.** Components in the stem cell "niche" [17]

«Нишу» составляет определённый тип стволовых клеток и окружающих их клеток, каждая «ниша» регулируется своими межклеточными сигналами, такими как *CXCL12*, *SCF*, *Trp*, *SHN*, *Angl 1* [18].

Согласно О.К. Гаврилову и соавт. (1985) [19], дифференцируются не более 40 % СК, 60 % СК необходимы для самоподдержания пула. Однако до сих пор обсуждаются вопросы – как сочетается способность СК к самоподдержанию своей популяции и старение, как происходит коммитирование (определение дальнейшего пути развития клеток), дифференцировка и созревание, переход в дочерние клетки. Известно, что должна быть материальная граница для разделения в пространстве и времени этих событий. Р. Скофилд (Schofield R., 1978) [20] в своей гипотетической концепции о кроветворной «нише» предположил, что СК нужна базальная мембрана (для адгезии), молекулы внеклеточного матрикса и окружающие клетки (для продукции факторов роста и регуляторных молекул и обеспечения необходимых условий для поддержания фенотипа СК). Вне «ниши» СК гибнут [20].

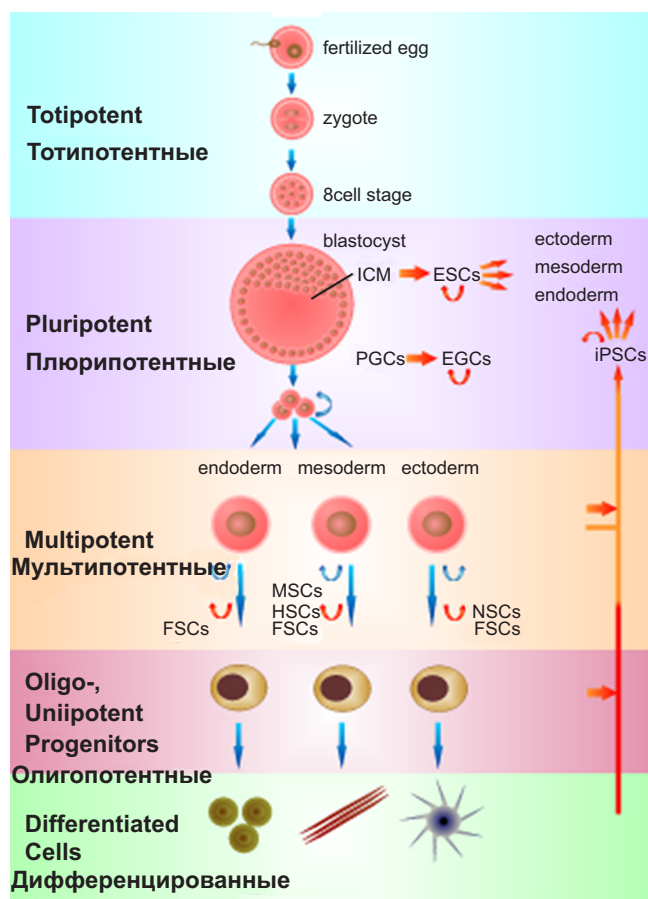
Основные пути пролиферации и дифференцировки клеток контролируются сигнальными путями Notch, Wnt и Shh [21].

### Классификация стволовых клеток по способности дифференцироваться

Стволовые клетки различаются по способности дифференцироваться. Имеются тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные и унипотентные СК (рис. 7) [22].

Тотипотентность – это способность клетки дифференцироваться в любую клетку организма, включая ткани желточного мешка и плаценты. Тотипотентностью обладает зигота до 5–6 клеточных циклов её дробления. Тотипотентность определяют гены *TPRX1*, *ZSCAN4*, *ZSCAN5B*, *DUXA/B* и *ZNF280A*. При дальнейшем дроблении зиготы эти гены снижают свою экспрессию за счёт эпигенетических механизмов и становятся плюрипотентными [23].

Плюрипотентность – это способность клетки дифференцироваться во все типы клеток, кроме клеток внезародышевых органов (плаценты и желточного мешка). Как известно, это клетки трёх зародышевых листков и тканей из них развивающихся.



**Рис. 7.** Классификация стволовых клеток по способности дифференцироваться [22]

**Fig. 7.** Classification of stem cells by their ability to differentiate [22]

Эктодерма даёт начало эпидермису кожи, железам кожи, волосам, ногтям, нервной системе. Если

происходят нарушения в этом зародышевом листке, то стигмы дизэмбриогенеза, которые мы можем увидеть при обследовании кожных покровов, будут указывать на нарушение развития в эктодерме и будут косвенно указывать на нарушение развития нервной системы [23].

Мезодерма даёт начало мышечной и соединительной тканям, мочевыделительной и половой системам, хорде. Нарушения мезодермального зародышевого листка будут сопровождаться нарушениями в тканях и органах, преимущественно состоящих из этих тканей [24].

Энтодерма даёт начало эпителию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и пищеварительным железам, а также эпителию дыхательной системы. К плюрипотентным стволовым клеткам относятся эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), стволовые клетки эпибласта (EpiSCs), эмбриональные половые клетки (гоноциты), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) [24].

Мультипотентные стволовые клетки дают начало клеткам в пределах одного зародышевого листка, например, мезенхимальным и гемопоэтическим СК [23].

Также выделяют унипотентные СК – это незрелые клетки тканей, их ещё называют региональные СК. Они дают начало той ткани, в которой располагаются. У них ограниченное количество делений и, как правило, это клетки-предшественники и бластные клетки [23, 24].

#### Классификация стволовых клеток по этапу развития

Гистогенетические процессы начинаются в эмбриональном периоде, основное развитие получают до рождения, но и после рождения продолжают с меньшей скоростью (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1**  
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК**

**TABLE 1**  
**DIFFERENTIAL CAPABILITIES OF STEM CELLS**

| Тип клеток                          | Эмбриональные СК (ЭСК)                              | Фетальные СК                                          | СК пуповинной и плацентарной крови (СКП)            | Взрослые СК                                                 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Получение                           | Внутренняя клеточная масса бластоциста              | Абортивный материал на 9–12-й неделе беременности     | Пуповинная кровь, плацента                          | Из тканей взрослого человека                                |
| Самообновление                      | Высокое                                             | Высокое                                               | Высокое                                             | Ограниченное                                                |
| Потентность                         | Тотипотентность                                     | Смесь мультипотентных и унипотентных стволовых клеток | Плюрипотентность                                    | Мультипотентность                                           |
| Дифференцировка                     | Дифференцируются на клетки трёх зародышевых листков | Дифференцируются на клетки трёх зародышевых листков   | Дифференцируются на клетки трёх зародышевых листков | Дифференцируются только в рамках одного зародышевого листка |
| Спонтанная онкогенная трансформация | Присутствует                                        | Присутствует                                          | Низкая                                              | Отсутствует                                                 |



В зависимости от этапов развития, СК различаются по времени развития или по этапу онтогенеза. Так, выделяют эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), к которым относятся эмбриональные СК, фетальные СК (ФСК), СК пуповинной и плацентарной крови и Adult stem cells (постнатальные, соматические, региональные) стволовые клетки (РСК), к которым относятся стволовые клетки кожи, жировой ткани, мышечной ткани, нервной ткани, костного мозга и резидентные стволовые клетки сердца (рис. 8) [24, 25].

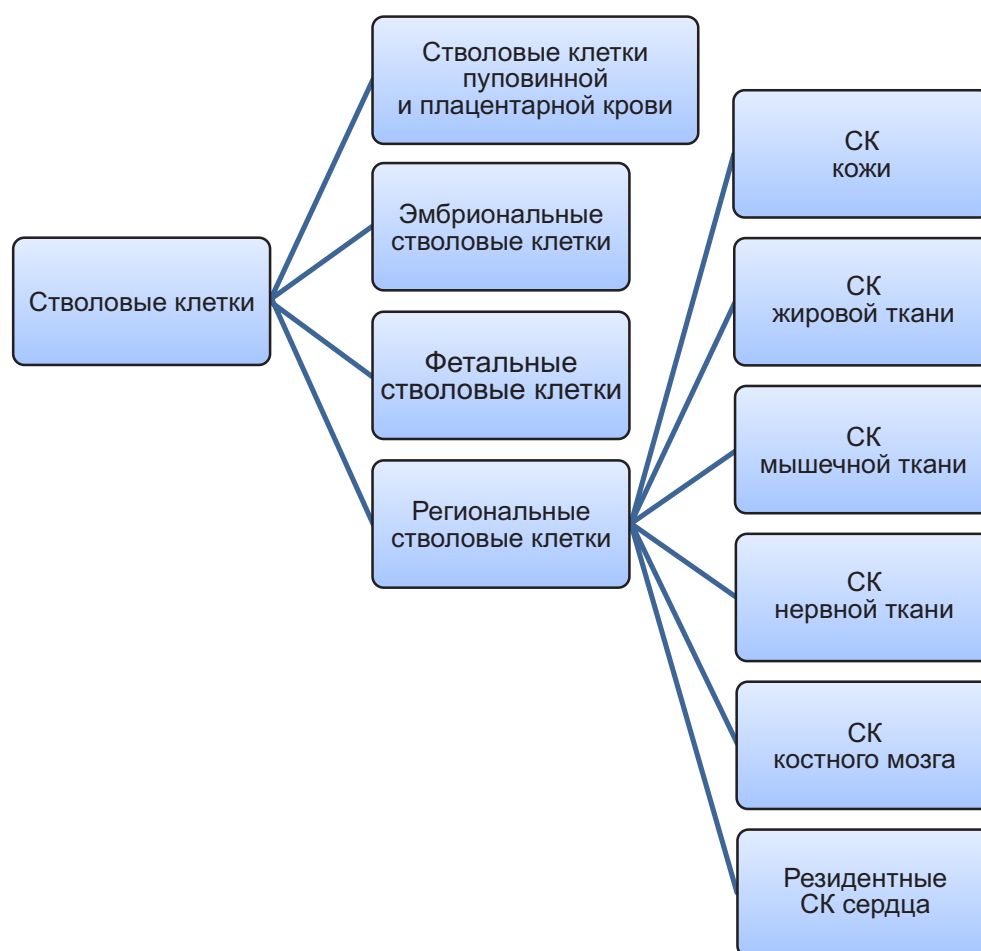
### Характеристики стволовых клеток

Дифференцировка ЭСК происходит с помощью факторов дифференцировки, они же являются маркерами ЭСК и определяют их плюрипотентность. При искусственном выращивании таких клеток, т. е. культивировании ЭСК, эффективность их дифференцировки в клетки тканей определяется множеством параметров, таких как плотностью посева, pH, температура, состав культуральной среды и доступность факторов роста. ЭСК могут образовывать тератомы, гомогенные колонии округлой формы, химеры. Выделяют ЭСК иммунохирургическим, механическим методами и с помощью лазерных технологий.

Региональные стволовые клетки (РСК) дают начало определённому типу ткани. Мезенхимальные мультипотентные стволовые клетки (МСК) дают начало соединительной ткани, сосудам, гладким мышцам. Нервные стволовые клетки (НСК) дают начало нейронам, олигодендритам, астроцитам, гемопоэтические СК – клеткам крови, эпителиальные – клеткам покровов, периваскулярные и эндотелиальные СК – сосудам [26].

Стволовые клетки пуповинной крови человека (UCB) дают начало всем вышеуказанным типам тканей.

Мезенхимальные мультипотентные стволовые (стромальные) клетки (МСК) представляют собой клетки соединительной ткани, присутствующие в костном мозге, жировой ткани, пуповинной крови, околоплодных водах и зубочелюстной системе. Они обычно располагаются в периваскулярной нише, что позволяет им быть более динамичными и легко мигрировать внутри системы кровообращения к повреждённым тканям для их поддержания и восстановления. Дифференцируются МСК в клетки соединительной ткани, костную, хрящевую и жировую ткани и могут применяться для реконструкционной хирургии данных типов тканей. При определённых



**Рис. 8.** Классификация стволовых клеток по времени развития

**Fig. 8.** Classification of stem cells by development time

условиях можно направлять дифференцировку МСК по неродственным путям: в нейроны, кардиомиоциты и другие типы клеток [27].

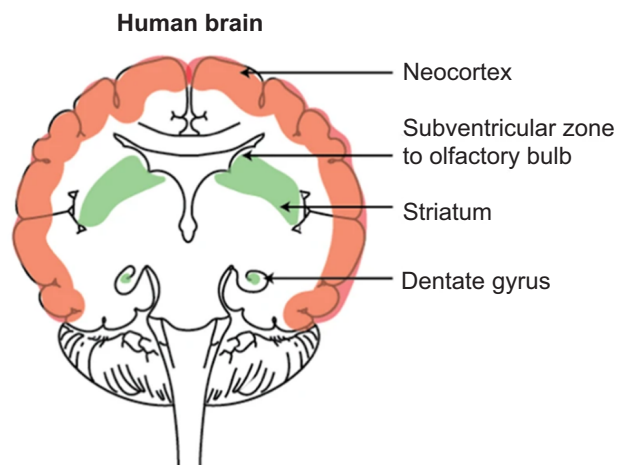
Эндотелиальные стволовые клетки-предшественники (ЕРС) формируют новые кровеносные сосуды. Клоногенность, самообновление и потенциал дифференцировки определяются следующими генами: *CD34*, *CD146*, *CD45*, *CD115*, *CD14*, *CD133*, *VEGFR1*, *VEGFR2* (или *KDR*) [27].

Перициты, производные МСК, клеток нервного гребня и, в ряде случаев, эндотелиальных клеток, располагаются вокруг эндотелия микрососудистых капилляров и выполняют функции ангиогенеза, инициирования неоваскуляризации, регуляции кровотока. Согласно ряду данных, перициты способны к дифференцировке в адипоциты, остеобласты, хондробласты, фибробласты, гладкомышечные клетки и нервные клетки. Ряд исследователей идентифицирует их как подтип МСК [28].

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) находятся в костном мозге, из них в результате дифференцировки и созревания образуются все виды клеток крови: эритроциты, мегакариоциты (продуцируют тромбоциты) и различные виды лейкоцитов.

Стволовые клетки пуповинной крови человека (UCB) при своевременном их криоконсервировании сразу после рождения могут в дальнейшем быть использованы для лечения рассеянного склероза, атаксии Фридрейха, миастении и миодистрофии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, онкологических заболеваний, ишемической болезни сердца. Уже сейчас с помощью пуповинных СК лечат лейкозы, талассемию, апластическую анемию Фанкони, неходжкинскую лимфому, лизосомные болезни накопления, остеопетроз и др. [28].

Долгое время считалось, что нервные клетки не восстанавливаются, однако это не так. Стволовые клетки в мозге располагаются в субвентрикулярной зоне (СВЗ) и зубчатой извилине (рис. 9). В связи с тем, что обонятельные нервные клетки часто гибнут, организмом предусмотрено их обновление в обонятельной луковице [29]. Из субвентрикулярной зоны клетки мигрируют по так называемой роstralной миграционной системе. Сама субвентрикулярная зона содержит эпиндимальные клетки и астроциты. Они образуют каналы, которые называют глиальными трубками, и по ним происходит миграция вновь образованных нейроblastов к обонятельной луковице. Астроциты в роstralных трубках обеспечивают питание клеток. Сейчас уже известны молекулярные маркеры, позволяющие не только идентифицировать стволовые нервные клетки, но и определять фазы их развития. Так, нестин является маркером для стволовой клетки, виментин – для клетки-предшественника, а полисиалилированная молекула адгезии нервных клеток и даблкортин являются маркерами нейроblastов [30].



**Рис. 9.** Области нейрогенеза в мозге взрослого человека [29]

**Fig. 9.** Areas of neurogenesis in the adult human brain [29]

Обонятельные стволовые клетки дают начало обонятельным клеткам и располагаются в слизистой носа. Стволовые клетки обонятельного нейротипа, которые в норме обеспечивают регенерацию обонятельных рецепторов, являются привлекательным источником получения аутологичных клеток нейрального происхождения. Эти клетки легко получать путём биопсии тканей носа, выращивать и культивировать *in vitro*. Российские учёные из «Центра психического здоровья РАН» и «Центра высокоточного редактирования генома и генетических технологий для биомедицины» описали транскрипционные характеристики СК обонятельного эпителия [31].

Мышечные стволовые клетки (MSC) ещё называются Satellites (сателлитные мышечные клетки, миосателлиты) – это одноядерные взрослые стволовые клетки – спутники мышечной ткани. Миосателлиты расположены между базальной и клеточной мембраной скелетного мышечного волокна и используются организмом для постнатального мышечного роста. Эти клетки можно получить с помощью биопсии и выделить с помощью антител миосателлитов с одновременной экспрессией факторов транскрипции *PAX7* и поверхностных белков *CD56* и *CD29*. Выделенные из биоптата миосателлиты человека учёные трансплантировали мышам с повреждёнными мышцами, у которых была резко уменьшена популяция собственных мышечных стволовых клеток. В течение пяти недель клетки человека успешно интегрировались в мышцы мышшей и размножились, пополнив нишу стволовых клеток для восстановления повреждённой мышечной ткани [32].

Печень обладает уникальной функцией восстановления работоспособности органа после повреждения. Печень может вырасти до нормального размера даже после удаления до 90 % её объёма

[33]. В настоящий момент считается, что стволовыми клетками печени могут быть сами гепатоциты, а на их способность дифференцироваться и восстанавливать печень влияет три популяции клеток: это звёздчатые клетки печени (ЗКП), клетки Купфера (КК) и синусоидальные эндотелиальные клетки печени (СЭП). По другим данным, деление гепатоцитов и восстановление печени зависит от места их расположения относительно кровеносных сосудов. Хао Чжу и его команда – учёные из «Детского медицинского центра Научно-исследовательского института Юго-Западного медицинского центра Техасского университета» обнаружили, что нормальные гепатоциты, а не стволовые клетки, выполняют основную роль в сохранении и восстановлении функции печени. Печень состоит из повторяющихся структур, называемых дольками, каждая долька состоит из трёх зон. Зона 1 находится ближе всего к воротной триаде (междольковой артерии, междольковой вене и желчному протоку), из которого кровь попадает в дольку. Зона 3 находится ближе всего к центральной вене, в которую оттекает кровь от гепатоцитов. Зона 2 находится посередине. Гепатоциты в зонах 1 и 3 вырабатывают особые метаболические ферменты, обеспечивающие основные функции печени, функция гепатоцитов в зоне 2 менее ясна. Когда печень подвергается токсическому повреждению нормальные гепатоциты из зоны 2 размножаются и замещают повреждённую ткань в зонах 1 и 3. Для заселения повреждённой ткани клетка печени из зоны 2 использует характерный сигнальный путь. Если отключить различные части этого пути, клетка в зоне 2 не может размножаться. Учёные предположили, что клетки зоны 2, защищённые от токсических повреждений, в отличие от клеток зон 1 и 3 печёночной дольки, подвергающихся токсическим воздействиям, находятся в более выгодном положении и служат источником для регенерации печени [34].

### Культивирование

Для терапевтического использования клеточных продуктов необходимо сочетанное применение технологий получения и культивирования стволовых клеток. Получить первичную клеточную культуру можно из жировой ткани, костного мозга и крови. Выделить СК можно с помощью ферментного расщепления жировой ткани и с последующим обогащением специфическими антителами. Полученные клетки могут быть выделены и в виде эксплантной культуры – группы клеток, отделённой от материнского организма, без предварительной дезагрегации и диссоциации тканей.

Культуры можно различать по происхождению клеток в зависимости от типа исходной ткани: соединительная ткань (*лимфоциты, фибробласты, хрящевые клетки*), мышечная ткань (*скелетная, гладкая, сердечная мышцы*); эпителиальные ткани (*печень, лёгкие, почки*), нервная ткань, эндокринная ткань (*надпочечники, гипофиз*), опухолевые клетки. В зави-

симости от степени специализации ткани различают эмбриональную либо взрослую ткань. В зависимости от физиологического состояния различают нормальную либо опухолевую ткань, а от способа культивирования – однослойные и многослойные [35].

При культивировании клеточных культур выделяют первичные и вторичные клеточные культуры. Первичными культурами называются свежие, получаемые из какого-либо органа культуры, которые так называются до первого пересева. Вторичные (диплоидные) культуры получают в результате пересева первичных, и они обладают определёнными свойствами. Такие культуры сохраняют исходный диплоидный набор хромосом в течение 20–50 генераций, а затем трансформируются в анеуплоидные. После этого они либо гибнут в результате клеточного старения, либо становятся постоянными культурами. Последовательное субкультивирование первичных клеток приводит к созданию новых клеточных линий, содержащих клетки с наибольшей способностью к росту [35]. Зачастую клеточные культуры при этом претерпевают опухолевую трансформацию.

Примером постоянных или перевиваемых культур служат клеточные линии, способные неограниченно размножаться *in vitro*, также, как клетки HeLa [9].

Свойствами постоянных культур являются их способность к неограниченному количеству генераций, анеуплоидность, потеря многих характеристик клеток-доноров, возможность выращивания в неограниченном количестве при многократном пассировании (возраст культуры считают по числу пассажей) [36].

По сути, эти клетки являются бессмертными из-за повышения активности теломеразы. Такие клетки используются в экспериментальных целях и в ряде биотехнологических производств, например, при создании вакцин и получении моноклональных антител [9].

Получение первичной культуры происходит в несколько этапов, которые включают: забор образца ткани (источником чаще являются эмбриональные ткани); механическая и ферментативная дезагрегация образца ткани; получение суспензии клеток; ресуспендирование клеток в питательной среде и перенос в культуральные сосуды; формирование однослойной или монослойной культуры [36].

Условия культивирования могут различаться. Существуют непроточные культуры, которые находятся в фиксированном объёме, среда которых периодически обновляется, а погибшие/не прикрепившиеся клетки удаляются, и проточные культуры, где клетки находятся в гомеостатических условиях с питательными веществами в определённых концентрациях, а метаболиты плавно отводятся.

### Применение стволовых клеток

Клеточные культуры можно применять для фундаментальных исследований (изучение процессов репарации, старения и регенерации тканей), с целью создания модельных объектов (выращивание

органотипов клеток, комплиментация бластоцисты), а также в качестве источника для создания клеточных препаратов (получение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, для «выращивания» крови и внутренних органов в искусственной среде и в лимфатическом узле для трансплантации, для биопринтинга (3D-печать органов и тканей), репарации клеток и регенерации тканей при травмах и ожогах, ксенотрансплантации) [23, 37].

В настоящее время клеточная терапия проходит исследование эффективности при повреждениях миокарда в результате сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, дилатационной кардиомиопатии. Клеточная терапия сердца применяется также в сочетании со стентированием коронарных артерий и в сочетании с аортокоронарным шунтированием. Для этого применяют культивирование клеток в условиях гипоксии, что повышает эффективность терапии СК. При инфаркте миокарда стволовые клетки могут смягчить его последствия [38–40].

Использование мезенхимальных стволовых клеток для регенерации хряща запускает продукцию коллагена II типа, ускоряет восстановление переломов, облегчает боли и улучшает качество хрящевой ткани при остеоартрите [41].

МСК предполагается использовать в комбинированной терапии при заболевании лёгких, что улучшает показатели качества жизни пациентов и снижает степень тяжести бронхолёгочной дисплазии при лёгочной гипертензии, эмфиземе лёгких, фиброзе, остром респираторном дистресс-синдроме, остром повреждении лёгких, опухоли лёгкого, резистентных формах туберкулёза лёгких [42].

При заболеваниях печени использование МСК восстанавливает неоваскуляризацию и улучшает функции печени.

Исследования показывают, что при желудочно-кишечных заболеваниях МСК улучшают структуру эпителия толстой кишки, повышают проницаемость и вызывают ремиссию. Эти технологии используют при лечении язвы желудка, панкреатите, гастрите или колите и болезни Крона [43].

Терапию стволовыми клетками применяют при заболеваниях сетчатки глаза, успешно восстанавливая функцию сетчатки. ЭСК могут помочь скорректировать остроту зрения и повысить показатели качества жизни при дегенерации жёлтого пятна. СК способствуют образованию новых межклеточных связей, регенерации клеток и восстановлению различных зрительных функций. Активация природных механизмов иммунитета против бактериальных и вирусных агентов при использовании клеточных технологий позволяет стабилизировать внутриглазное давление, сохранить прозрачность хрусталика, расширить питающие глаз сосуды и нормализовать кровоснабжение, стимулировать синтез здоровых клеток и замедлить возрастные изменения [44].

Клеточная терапия неврологических заболеваний позволяет использовать индуцированные плю-

рипотентные стволовые клетки-предшественники нейральных клеток, которые способствуют функциональному восстановлению после инсульта, служат внутренним защитным и репаративным механизмом после травмы головного мозга, оказывают терапевтическое действие при болезни Паркинсона, способствуют восстановлению опорно-двигательного аппарата при травмах спинного мозга [45]. Продукты секреции стволовых клеток могут быть использованы для стимуляции нейропротекции и регенерации повреждённой центральной и периферической нервной системы [23, 37, 38].

СК используют и в стоматологии для выращивания зубов, пластики расщелины губы («заячья губа») и нёба («волчья пасть») [46].

### Биопринтинг

В 2000 г. Томас Борланд сконструировал первый биопринтер, и благодаря этому изобретению стал возможен биопринтинг. В настоящий момент жизнеспособность клеток при биопринтировании составляет 90 %. В качестве расходного материала биопринтер использует небиологический бесклеточный материал, такой как порошки или гели) для создания 3D-каркаса органа, и биологические живые клетки в качестве материала для заполнения структуры. Трёхмерная (3D) модель органа формируется с помощью программного обеспечения автоматизированного проектирования (CAD), которое сегментирует и последовательно накладывает медицинские 2D-изображения (такие как КТ, МРТ и т. д.). 3D-модели сохраняются в виде цифровых файлов (STL, AMF). Обычно 3D-печать используется для имплантации бесклеточных структур в хирургии. В настоящее время обсуждается технология сборки живых клеток, биоматериалов и биохимических веществ в функциональные тканеподобные структуры. 3D-биопечать эволюционировала от обычного процесса 3D-печати каркасов с последующим засевом их клетками к одновременному процессу, который создаёт 3D-биопечатную матрицу и клетки одновременно. После имплантации этих клеточных биологических структур 3D-биопечать имеет потенциал для интеграции инженерной ткани в естественную ткань, что позволит восстановить естественную функцию ткани и органа [47].

### Выращивание органов

Сегодня учёные предпринимают попытки выращивания внутренних органов, которые можно использовать в дальнейшем для трансплантации. Это решило бы множество проблем трансплантологии, таких как иммунологическая несовместимость, труднодоступность донорских органов и этические ограничения. В настоящий момент известно об удачном опыте выращивания костей учёными Колумбийского университета и израильской компании Bonus Biogroup. Клетки крови успешно вырастили исследователи из Университета Пьера и Марии Кюри в Париже, кожу выра-



тили в Институте регенеративной медицины при Университете Питсбурга, где было изобретено устройство для пересадки кожи, клетки костного мозга получили учёные из лаборатории химической инженерии Мичиганского Университета, мочевой пузырь вырастили из собственных клеток пациентов в американском университете Вэйк Форест (Wake Forest University) и в дальнейшем использовали для трансплантации, почки вырастили в компании Advanced Cell Technology в 2002 г. из одной клетки, взятой из уха коровы [48]. Основным недостатком разрабатываемых тканеинженерных конструкций является сложность обеспечения их адекватного кровоснабжения (формирования разветвлённой сети капилляров), что затрудняет их приживаемость в организме реципиента.

### Биобанкинг

Для использования СК и применения клеточных технологий необходимы банки стволовых клеток (биобанкинг). Биобанк – персональное/неперсональное хранилище образцов СК, где могут находиться клетки пуповинной крови, клетки костного мозга, гаметы и эмбрионы [48].

Биобанкирование позволяет сохранять образцы биологического материала в течение нескольких лет для последующего анализа и использования. Привлечение ресурсов биобанков расширяет возможности научных исследований, повышает доступ к высококачественным образцам и ассоциированным с ними данным. Биобанки классифицированы Европейским консорциумом по инфраструктуре биобанков и исследований биомолекулярных ресурсов (BBMRI-ERIC – Biobanks and Biomolecular Resources – European Research Infrastructure Consortium). Так, выделены популяционные и болезнь-ориентированные (нозологические) биобанки [49]. Популяционные биобанки предполагают сбор материала в рамках многоцентровых когортных исследований с охватом большой популяции с относительно лояльными критериями включения и невключения. Нозологические биобанки создаются для детального изучения конкретных заболеваний, углубления знаний об их патогенезе, поиска новых прогностических маркеров и терапевтических мишеней.

Биобанкирование позволяет развиваться омиксным исследованиям, которые объединяют методологию геномики, протеомики, метаболомики и транскриптомики. Эти технологии позволяют получать обширные данные о генах, белках, метаболитах и РНК, что открывает новые возможности для медицины. В сочетании с искусственным интеллектом (ИИ), омиксные технологии могут значительно улучшить диагностику, лечение и прогнозирование заболеваний. В свою очередь омиксные технологии могут развиваться благодаря существованию биобанков [49].

### Перепрограммирование иммунных клеток

Одним из инновационных методов клеточной терапии является CAR T-клеточная терапия. Метод ис-

пользует потенциал собственного иммунитета человека, в частности белок Т-клеток ST3GAL1, который может направить Т-клетки прямо к опухолям. У пациента берут его Т-клетки и в лабораторных условиях «перепрограммируют» их, чтобы они могли распознавать раковые клетки. Затем эти перепрограммированные клетки вводятся пациенту, в результате Т-клетки, нацеленные на специфические антигены, поступают непосредственно к опухолям.

В НМИЦ им. В.А. Алмазова лабораторное получение и тестирование противоопухолевых генетически модифицированных Т-клеток человека (CAR-T) проводят с 2014 г. Помимо CAR T-клеточной терапии разработана CAR NK-клеточная терапия [50].

### Получение искусственных гамет

В условиях развития современной медицины стал возможен искусственный гаметогенез. Исследователи из University of Guelph (Канада), сообщают, что вместе с коллегами они превратили стволовые клетки, выделенные из эмбриональной кожи свиньи, в клетки, сильно напоминающие овоциты. В дальнейшем из этих клеток можно получить эмбриональные тела [51].

### Осложнения клеточной терапии

Данные многочисленных исследований, проведённых в разных странах, подтвердили, что стволовые клетки и рак взаимосвязаны, поэтому использование стволовых клеток может стать причиной появления новых злокачественных опухолей или увеличения уже существующих. Это связано с трудностью управления СК.

Мутации наблюдались в стволовых клетках, культивируемых в течение ряда поколений, и было замечено, что некоторые мутировавшие стволовые клетки ведут себя как раковые. Неконтролируемый рост приводит к образованию опухоли. Микробиологическая чистота и безопасность аллогенных стволовых клеток (контаминация вирусами, прионами, бактериями и пр.) также остаётся актуальным вопросом, о котором необходимо помнить и который необходимо решать в рамках трансляционных исследований. Клеточная терапия является серьёзным вмешательством, имеющим свои потенциальные негативные эффекты. Решение об оправданности проведения клеточной терапии должно приниматься с учётом всех возможных положительных и негативных последствий.

Этические ограничения применения стволовых клеток тоже существуют. Основным аргументом против исследования и использования, в особенности эмбриональных, являются моральные и этические проблемы, связанные с уничтожением человеческих эмбрионов и экспериментах на живых клетках человека. Противники клеточных технологий утверждают, что эмбрионы являются индивидуумами (одухотворёнными личностями) и имеют потенциал к развитию во взрослого человека и, соответственно, должны быть защищены законом. С одной стороны, это несколько ограничивает прогресс клеточных техноло-

гий в области применения эмбриональных стволовых клеток, а с другой, напротив, привлекает внимание государства и общества к этой тематике, уменьшая вероятность незаконного и необоснованного применения и использования стволовых клеток [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клеточные технологии – перспективный метод современной регенеративной медицины. В настоящий момент большое количество научных фактов свидетельствует в пользу эффективности их применения для терапии тяжёлых форм заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и опорно-двигательной систем. Однако ещё не решены многие проблемы этического характера, вопросы лицензирования клеточных технологий, также существует серьёзный риск осложнений при лечении стволовыми клетками [27]. Несмотря на это, клеточные технологии уже являются неотъемлемой и крайне перспективной составляющей современной медицины.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Киселёв А.В., Сахнов С.Н., Заболотный А.Г., Калинина Н.Ю. Клеточные технологии, клеточная терапия в офтальмологии – состояние и перспективы. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (5): 202. [Kiselev A.V., Sakhnov S.N., Zabolotniy A.G., Kalinina N.Y. Cell technologies, cell therapy in ophthalmology – state and prospective. *Modern problems of science and education*. 2018; (5): 202. (In Russ.)].
2. Обухов Д.К. Биология и медицина на рубеже XX–XXI в. *Биология в школе*. 2017; 7: 3-12. [Obukhov D.K. Biology and medicine at the turn of the XX–XXI centuries. *Biology in school*. 2017; 7: 3-12. (In Russ.)].
3. Богданов В.Р. От цитобласта до генома (к 170-летию создания клеточной теории). *Медицина в Кузбассе*. 2007; 6(3): 3-6. [Bogdanov V.R. From cytoblast to genome (on the 170th anniversary of the creation of cell theory). *Medicine in Kuzbass*. 2007; 6(3): 3-6. (In Russ.)].
4. Павлова В.Н., Алиева Э.С. История открытия стволовых клеток крови. *Аллея науки*. 2020; 1(12): 300-303. [Pavlova V.N., Alieva E.S. History of the discovery of blood stem cells. *Alley of Science*. 2020; 1(12): 300-303. (In Russ.)].
5. Деев Р.В. Профессор Александр Александрович Максимов: эволюция идей. *Гены и клетки*. 2014; 9(2): 6-14. [Deev R.V. Professor Alexander Alexandrovich Maksimov: Evolution of ideas. *Genes & Cells*. 2014; 9(2): 6-14. (In Russian)].
6. Бабичева Е. Опережая свой век: русский учёный – у истоков открытия стволовых клеток. [Babicheva E. Ahead of his time: Russian scientist at the origins of the discovery of stem cells. (In Russ.)]. URL: <https://blood5.ru/knowledge/operezhaya-svoj-vek-russkij-uchenyj-u-istokov-otkrytiya-stvolovykh-kletok/> [дата доступа: 29.04.2025].
7. Макаревич П.И. Три десятилетия развития генной терапии: вехи и перспективы. *Регенерация органов и тканей*. 2023; 1(1): 16-24. [Makarevich P.I. Three decades of gene therapy development: Milestones and prospects. *Regeneration of organs and tissues*. 2023; 1(1): 16-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.60045/2949-5958-2025-1-16-24>
8. Anguela X.M., High K.A. Entering the modern era of gene therapy. *Annu Rev Med*. 2019; (70): 273-288. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-012017-043332>
9. Ляпун И.Н., Андрюков Б.Г., Бынина М.П. Культура клеток hela: бессмертное наследие Генриетты Лакс. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019; 37(4): 151-157. [Lyapun I.N., Andryukov B.G., Bynina M.P. HeLa cell culture: Henrietta Lacks immortal heritage. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2019; 37(4): 151-157. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/molgen201937041151>
10. Зорин В.Л., Зорина А.И. К 90-летию Александра Яковлевича Фриденштейна. *Гены и клетки*. 2014; 9(3): 8-10. [Zorin V.L., Zorina A.I. To the 90th year of Alexandr Jakovlevich Friedensteyn. *Genes & Cells*. 2014; 9(3): 8-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23868/gc120254>
11. О биомедицинских клеточных продуктах. Федеральный закон № 180-ФЗ от 23.06.2016 г. [On biomedical cell products. Federal Law No. 180-FZ of 23.06.2016 (In Russ.)]. URL: [http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&vart=kart&nd=102402596&rdk=\[дата доступа: 29.04.2025\]](http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&vart=kart&nd=102402596&rdk=[дата доступа: 29.04.2025])
12. Kolios G., Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*. 2013; 85(1): 3-10. <https://doi.org/10.1159/000345615>
13. Abou-Saleh H., Zouein F.A., El-Yazbi A., Sanoudou D., Raynaud C., Rao C., et al. The march of pluripotent stem cells in cardiovascular regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9(1): 201. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0947-5>
14. Tkemaladze J. Replicative Hayflick limit. *Longevity Horizon*. 2025; 1(2). <https://doi.org/10.5281/zenodo.14752664>
15. He Y., Wang Y., Liu B., Helmling C., Sušac L., Cheng R., et al. Structures of telomerase at several steps of telomere repeat synthesis. *Nature*. 2021; 593: 454-459. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03529-9>
16. Лопатина Т.В. Новые данные в изучении генетических механизмов поддержания «стволовости» в эмбриональных стволовых клетках человека. *Гены и клетки*. 2023; (1): 8-10. [Lopatina T.V. New data in the study of genetic mechanisms for maintaining “stemness” in human embryonic stem cells. *Genes & Cells*. 2023; (1): 8-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23868/gc121867>
17. Силаева Н.В. Ниши стволовых клеток. *Синергия Наук*. 2017; (18): 958-966. [Silaeva N.V. Stem cell niches. *Synergy of Sciences*. 2017; (18): 958-966. (In Russ.)].
18. Miller F.D., Gauthier-Fisher A. Home at last: Neural stem cell niches defined. *Cell Stem Cell*. 2009; 4(6): 507-510. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.05.008>
19. Суханов Ю.С. Гаврилов Олег Константинович, инициатор нового направления клинической трансфузиологии – гравитационной хирургии крови. *Вестник службы крови России*. 2016; 1: 1-6. [Sukhanov Yu.S. Gavrillov Oleg

Konstantinovich, initiator of a new direction in clinical transfusionology – gravitational blood surgery. *Bulletin of the Blood Service of Russia*. 2016; 1: 1-6. (In Russ.).

20. Хлусов И.А. Вопросы клеточных технологий и биоинженерии тканей (обзор). *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология*. 2008; 3(1): 269-294. [Khlyusov I.A. Issues of cellular technologies and tissue bioengineering (review). *Journal of Siberian Federal University. Biology*. 2008; 3(1): 269-294. (In Russ.).]

21. Михаленко Е.П., Щаюк А.Н., Кильчевский А.В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2019; 26: 145-157. [Mikhaylenko E.P., Shchayuk A.N., Kilchevsky A.V. Signaling pathways: Mechanism of regulation of proliferation and survival of tumor cells. *Molecular and Applied Genetics*. 2019; 26: 145-157. (In Russ.).]

22. Forostyak O., Dayanithi G., Forostyak S. CNS regenerative medicine and stem cells. *Opera Medica et Physiologica*. 2016; 2(1): 55-62. <https://doi.org/20388/OMP2016.001.0023>

23. Mallat Z., Fornes P., Costagliola R., Esposito B., Belmin J., Lecomte D., et al. Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(11): M719-723. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.11.m719>

24. Dzhauari S., Basalova N., Primak A., Balabanyan V., Efimenko A., Skryabina M., et al. The secretome of mesenchymal stromal cells in treating intracerebral hemorrhage: The first step to bedside. *Pharmaceutics*. 2023; 15(6): 1608. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061608>

25. Абаева В.А., Абдуллаев Р.М., Агаева М.В. Достижения и методы ткане- и органогенеза в клеточных технологиях. *Молодой учёный*. 2020; 50(340): 371-373. [Abaeva V.A., Abdullaev R.M., Agaeva M.V. Achievements and methods of tissue and organogenesis in cellular technologies. *Young Scientist*. 2020; 50(340): 371-373. (In Russ.).]

26. Нимер С.Н. Стволовые клетки (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2009; 1(19):46-51. [Nimer S.N. Stem cells (literature review). *Problems of health and ecology*. 2009; 1(19):46-51. (In Russ.).]

27. Yu J., Vodyanik M.A., Smuga-Otto K., Antosiewicz-Bourget J., Frane J.L., Tian S., et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007; 318(5858): 1917-1920. <https://doi.org/10.1126/science.1151526>

28. Щербакowa Т.Н., Еремина А.И., Второва М.А. Инновационные клеточные технологии с позиций доказательной медицины. *Фармация и фармакология*. 2015; 3(3(10)): 69-71. [Scherbakova T.N., Eryomina A.I., Vtorova M.A. Innovative cellular technologies from the perspective of evidentiary medicine. *Pharmacy & Pharmacology*. 2015; 3(3(10)): 69-71. (In Russ.).] [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-3\(10\)-69-71](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-3(10)-69-71)

29. Iismaa S.E., Kaidonis X., Nicks A.M., Bogush N., Kikuchi K., Naqvi N., et al. Comparative regenerative mechanisms across different mammalian tissues. *NPJ Regen Med*. 2018; 3: 6. <https://doi.org/10.1038/s41536-018-0044-5>

30. Bergmann O., Spalding K.L., Frisén J. Adult neurogenesis in humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*.

2015; 7(7): a018994. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018994>

31. Sun D. The potential of endogenous neurogenesis for brain repair and regeneration following traumatic brain injury. *Neural Regen Res*. 2014; 9(7): 688-692. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.131567>

32. Melo-Narváez M.C., Stegmayr J., Wagner D.E., Lehmann M. Lung regeneration: Implications of the diseased niche and ageing. *Eur Respir Rev*. 2020; 29(157): 200222. <https://doi.org/10.1183/16000617.0222-2020>

33. Лызиов А.Н., Скуратов А.Г., Воропаев Е.В., Призенцов А.А. Роль стволовых клеток в регенерации печени и перспективы их использования в лечении печёночной недостаточности (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2012; 2(32): 7-13. [Lyzikov A.N., Skuratov A.G., Voropayev E.V., Prizentsov A.A. The role of stem cells in liver regeneration and prospects of their use in the treatment of liver impairment (literature review). *Health and Ecology Issues*. 2012; 2(32): 7-13. (In Russ.).]

34. Wang Z., Zhu S., Jia Y., Wang Y., Kubota N., Fujiwara N., et al. Positive selection of somatically mutated clones identifies adaptive pathways in metabolic liver disease. *Cell*. 2023; 186(9): 1968-1984.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.014>

35. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток *ex vivo* для клинического использования. *Онкогематология*. 2009; (3): 69-76. [Shamanskaya T.V., Osipova E.Yu., Roumiantsev S.A. Mesenchymal stem cells *ex vivo* cultivation technologies for clinical use. *Oncohematology*. 2009; (3): 69-76. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2009-0-3-69-76>

36. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Пурбуева Б.Б. и др. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток *ex vivo* в различных питательных средах (обзор литературы и собственный опыт). *Онкогематология*. 2010; (3): 65-71. [Shamanskaya T.V., Osipova Ye. Yu., Purbueva B.B., et al. *Ex vivo* expansion of mesenchymal stem cells in different culture conditions (the literature review and own experience). *Oncohematology*. 2010; (3): 65-71. (In Russ.).]

37. Karagyaur M., Dzhauari S., Basalova N., Aleksandrushkina N., Sagaradze G., Danilova N., et al. MSC secretome as a promising tool for neuroprotection and neuroregeneration in a model of intracerebral hemorrhage. *Pharmaceutics*. 2021; 13(12): 2031. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122031>

38. Lopatina T., Kalinina N., Karagyaur M., Stambolsky D., Rubina K., Revischin A., et al. Correction: Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth *de novo*. *PLoS One*. 2019; 14(7): e0219946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219946>

39. Агладзе К.И. Клеточные технологии в регенеративной медицине сердца: основные проблемы и пути развития. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(7): 623-629. [Agladze K.I. Cell technologies in the regenerative medicine of the heart: Main problems and ways of development. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47(7): 623-629. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-043>



40. Dababneh S.F., Babini H., Jiménez-Sábado V., Teves S.S., Kim K.H., Tibbits G.F. Dissecting cardiovascular disease-associated noncoding genetic variants using human iPSC models. *Stem Cell Reports*. 2025; 20(4): 102467. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2025.102467>
41. Деев Р.В., Исаев А.А., Кочиш А.Ю., Тихилов Р.М. Клеточные технологии в травматологии и ортопедии: пути развития. *Гены и Клетки*. 2007; 2(4): 18-30. [Deev R.V., Isaev A.A., Kochiesh A.Y., Tikhilov R.M. Cellular technologies in traumatology and orthopedics: Ways of development. *Genes & Cells*. 2007; 2(4): 18-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23868/gc133671>
42. Аверьянов А.В., Конопляников А.Г. Клеточные технологии в лечении заболеваний легких – есть ли перспективы? *Клиническая практика*. 2010; 1(4): 3-11. [Averyanov A.V., Konoplyannikov A.G. Cellular technologies in treatment of lung diseases – are whether prospects? *Journal of Clinical Practice*. 2010; 1(4): 3-11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/clinpract143-11>
43. Rakhmetova V.S., Orazbayeva A.B. Stem cells therapy in inflammatory bowel disease. *J Clin Med Kaz*. 2017; 4(46): 6-10. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00463>
44. Помелова А.А., Солёнова Е.А., Васильева И.В., Павлова С.И. Некоторые аспекты применения клеточной терапии при лечении заболеваний глаз: проблемы и перспективы. *Вопросы клинической и фундаментальной медицины*. 2024; 1(2): 25-30. [Pomelova A.A., Solonova E.A., Vasilyeva I.V., Pavlova S.I. Some aspects of the use of cell therapy in the treatment of eye diseases: Problems and prospects. *Issues of Clinical and Fundamental Medicine*. 2024; 1(2): 25-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30914/M13>
45. Тибеккина Л.М. Нейрогенез и клеточные технологии в лечении заболеваний и повреждений нервной системы. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2014; 9(1): 150-156. [Tibekina L.M. Neurogenesis and cellular technologies in the treatment of diseases and injuries of the nervous system. *Health is the basis of human potential: Problems and solutions*. 2014; 9(1): 150-156. (In Russ.)].
46. Косенко К.Н. Стволовые клетки в стоматологии (обзор литературы). *Вестник стоматологии*. 2011; 3(76): 85-88. [Kosenko K.N. Stem cells in dentistry (literature review). *Herald of Dentistry*. 2011; 3(76): 85-88. (In Russ.)].
47. Полянская А.А., Гиркина Д.Б., Стерлева Е.А., Кузнецова О.В., Сергеев Ю.А. Биопринтинг в медицине: особенности и перспективы использования. *Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral»*. 2022; (1): 85-103. [Polyanskaya A.A., Girkina D.B., Sterleva E.A., Kuznetsova O.V., Sergeev Yu.A. Bioprinting in medicine. Features and prospects of use. *International Journal of Applied Sciences and Technologies “Integral”*. 2022; (1): 85-103. (In Russ.)].
48. Семченко С.С., Колычев Н.М., Степанов С.С., Дюрягин Н.М. Перспективы использования клеточных технологий для структурно-функционального восстановления живых систем организма. *Динамика систем, механизмов и машин*. 2014; (6): 92-95. [Semchenko S.S., Kolychev N.M., Stepanov S.S., Dyuryagin N.M. Prospects for the use of cellular technologies for structural and functional restoration of living systems of the organism. *Dynamics of systems, mechanisms and machines*. 2014; (6): 92-95. (In Russ.)].
49. Гривцова Л.Ю., Поповкина О.Е., Духова Н.Н., Политико О.А., Южаков В.В., Лепехина Л.А. и др. Клеточный биобанк как необходимая инфраструктура для разработки и внедрения клеточной терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении антрациклиновой кардиотоксичности. Обзор литературы и собственные данные. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(6): 2733 [Grivtsova L.Yu., Popovkina O.E., Dukhova N.N., Politiko O.A., Yuzhakov V.V., Lepekhina L.A., et al. Cell biobank as a necessary infrastructure for the development and implementation of mesenchymal stem cell-based therapy in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity. Literature review and own data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(6): 2733. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2733>
50. Штыров Е.М., Зотов Р.А., Лапштаева А.В. CAR T-клеточная терапия как современный метод лечения онкологических заболеваний. *Бюллетень науки и практики*. 2019; 5(5): 121-127. [Shtyrov E.M., Zotov R.A., Lapshtaeva A.V. CAR T-cell Therapy as a modern method for the treatment of oncological diseases. *Bulletin of Science and Practice*. 2019; 5(5): 121-127. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/16>
51. Abstracts from the 57<sup>th</sup> European Society of Human Genetics (ESHG) Conference: Hybrid Posters. *Eur J Hum Genet*. 2024; (2): 1231-1841. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01734-4>

#### Конфликт интересов

Ткачук Е.А. является членом редакционного совета с мая 2022 г., заведующая редакцией – с сентября 2025 г., Семинский И.Ж. является членом редакционного совета с мая 2022 г., научным редактором – с сентября 2025 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

#### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

#### Conflict of interest

Tkachuk E.A. has been a member of the editorial board since May 2022, the head of the editorial board – since September 2025, Seminsky I.Zh. has been a member of the editorial board since May 2022, scientific editor – since September 2025, but have nothing to do with the decision to publish this article. The article has undergone the peer-review procedure adopted by the journal. The authors have not declared any other conflicts of interest.

#### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.



**Вклад авторов**

Ткачук Е.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи;  
Семинский И.Ж. – написание статьи, научное редактирование.

**Информация об авторах**

**Ткачук Елена Анатольевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры генетики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>

**Семинский Игорь Жанович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

**Карагяур Максим Николаевич** – д.б.н., доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, старший научный сотрудник Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, ул. Колмогорова, 1, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

**Для переписки**

Ткачук Елена Анатольевна, [zdorowie38@gmail.com](mailto:zdorowie38@gmail.com)

Получена 29.04.2025  
Принята 10.05.2025  
Опубликована 10.06.2025

**Authors' contribution**

Tkachuk E.A. – development of the study design, review of publications, writing the manuscript;  
Seminsky I.Zh. – article writing, scientific editing.

**Information about the authors**

**Elena A. Tkachuk** – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Genetics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7525-2657>

**Igor Zh. Seminskiy** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-3875>

**Maxim N. Karagyaour** – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Senior Research Officer at the Center for Regenerative Medicine of the Medical Scientific and Educational Institute, Moscow State University named after M.V. Lomonosov, 119991, Moscow, Kolmogorova str., 1, Russian Federation.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4289-3428>

**Corresponding author**

Elena A. Tkachuk, [zdorowie38@gmail.com](mailto:zdorowie38@gmail.com)

Received 29.04.2025  
Accepted 10.05.2025  
Published 10.06.2025

---

Формат А4 (60х84/8). Сдано в работу 02.06.2025.  
Подписано в печать 09.06.2025, дата выхода в свет 10.06.2025.  
Печ. л. 13,5. Усл. печ. л. 12,55. Уч. изд. л. 11,3. Зак. 020-25.

---

Подготовлено в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.  
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.  
Тел. (3952) 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com