



АРХИВ
**АКУШЕРСТВА
И
ГИНЕКОЛОГИИ**
ИМ.

В. Ф. СНЕГИРЕВА

V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2313-8726



9 772313 872001 >

ТОМ 10 **2** vol. 10

2023

Журнал основан в 2014 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ОАО «Издательство "Медицина"»
ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77-56891 от 29.01.2014.
Свидетельство о регистрации СМИ
ЭЛ № ФС 77-80633 от 15.03.2021.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

Зав. редакцией С.Г. Матанцева

Адрес: 127349, Москва,
Шенкурский проезд, д. 3Б, офис 311
Тел.: +7(967)206-23-91
E-mail: arhiv.akuscherstva@yandex.ru

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя. Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Журнал индексируется:

- РИНЦ (eLibrary.ru)
- ВИНТИ
- ВАК
- Google Scholar
- WorldCat
- Ulrich's International Periodicals Directory

Сдано в набор 03.06.2023.
Подписано в печать 13.06.2023.
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.
Заказ . Цена свободная.
Печ. л. 11. Уч.-изд. л. 10,2. Усл. печ. л. 6.
Тираж 500 экз.
Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».
196105, Санкт-Петербург,
ул. Благодатная, 69.
Тел.: (812) 646-33-77

ПОДПИСКА:

Подписка на печатную версию:
Объединенный каталог «Пресса России»
https://www.ppressa-rf.ru
Подписные индексы:
81646 — полугодие
81577 — год
Подписка на электронную версию:
https://archivovog.com/

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

E-mail: adv2@eco-vector.com
Тел.: +7 (968) 545 78 20

16+

Архив акушерства и гинекологии
им. В.Ф. Снегирева. 2023. Т. 10. № 2.

Издаётся при научной поддержке
ГГАУ ВО «Первый Московский
государственный университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России



**СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

АРХИВ

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЁВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал
Том 10 • № 2 • 2023

В журнале представлены достижения отечественной и зарубежной медицины в области акушерства и гинекологии, приведены клинические случаи, дискуссионные вопросы терминологии, диагностики, тактики ведения пациенток. Особый акцент сделан на разностороннем влиянии лекарственных препаратов на репродуктивную сферу, органы и системы женщины, плод и дальнейшее развитие новорожденного. Обзоры и лекции по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и смежных дисциплин знакомят читателей с методикой и практикой преподавания акушерства и гинекологии. Журнал информирует о съездах, конференциях, симпозиумах в России и за рубежом, публикует рефераты наиболее значимых сообщений, появившихся в других журналах, и рецензии на вышедшие из печати монографии. Журнал входит в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **СОСНОВА Елена Алексеевна** —
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора **МУРАШКО Андрей Владимирович** —
доктор медицинских наук, профессор

АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семёнович, доктор медицинских наук, профессор;
КАПТИЛЬНЫЙ Виталий Александрович, кандидат медицинских наук
(ответственный секретарь);

ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук;
ИЩЕНКО Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;
КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор;
КУЧЕРОВ Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;
НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор;
ФАДЕЕВ Валентин Викторович, доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург), В.Ф. БЕЖЕНАРЬ (Санкт-Петербург),
J.-M. BERAUD (Франция), В.Ю. БОГАЧЁВ (Москва), Е. DELORME (Франция),
J.-C. di RENZO (Италия), Н.А. ЖАРКИН (Волгоград), С.Н. ЗАНЬКО
(Республика Беларусь), В.М. ЗУЕВ (Москва), М.И. КОВАЛЕВ (Москва),
Ф.Ю. КОПЫЛОВ (Москва), И.В. КУЗНЕЦОВА (Москва), М.А. КУРЦЕР (Москва),
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО (Москва), С.Р. МРАВЯН (Москва), А.П. НИКОНОВ (Москва),
Л.А. ОЗОЛИНЯ (Москва), Н.С.-М. ОМАРОВ (Махачкала),
В.А. ПЕТРУХИН (Москва), И.А. САЛОВ (Саратов), И.Ф. ФАТКУЛЛИН (Казань),
М.Е. ЧАЛЫЙ (Москва), Е.М. ШИФМАН (Москва), М. ШТАРК (Германия)


ЭКО • ВЕКТОР

FOUNDER:

Izdatel'stvo «Meditsina»

Publisher:

Eco-Vector

Address: office 1H, 3 liter A, Aptekarsky pereulok, 191186 Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

Svetlana G. Matantseva

E-mail: arhiv.akusherstva@yandex.ru

Phone: +7 (967) 206-23-91

ADVERTISEMENT

E-mail: adv@eco-vector.com

Phone: +7 (968) 545 78 20

The journal indexing in:

- Russian Science Citation Index
- VINITI
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodical Directory
- WorldCat

SUBSCRIPTION

<https://archivog.com>

V. F. Snegirev

ISSN 2313-8726 (Print)

ISSN 2687-1386 (Online)

ARCHIVES of OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Arkhir Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Peer-review Medical Journal

Volume 10 • Issue 2 • 2023

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief **Elena A. SOSNOVA** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief **Andrei V. MURASHKO** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leonid S. ALEKSANDROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Vitaliy A. KAPTILNYY — Candidate of Medical Sciences (Secretary)

Andrei Ye. DONNIKOV — Candidate of Medical Sciences

Anatoly I. ISHCENKO — Doctor of Medical Sciences, Professor

Natalya L. KOZLOVSKAYA — Doctor of Medical Sciences, Professor

Yury I. KUCHEROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Dmitry A. NAPALCOV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Valentin V. FADEEV — Doctor of Medical Sciences, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),

J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

E. DELORME (France), J.-C. di RENZO (Italy), N.A. ZHARKIN

(Volgograd), S.N. ZANKO (Belarus Republic), V.M. ZUEV (Moscow),

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),

I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEY (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRVYAN (Moscow),

A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINYA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),

I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

M.E. CHALYI (Moscow), E.M. SCHIFMAN (Moscow), M. STARK (Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Н.И. Зайцева, Д.Б. Ревина, Л.Н. Щербакова, О.Б. Панина

Генетические причины привычного невынашивания беременности (обзор литературы) 85



Л.А. Озолина, С.Э. Мамедли, Х.А. Баходурова

Дефицит железа и ферроптоз в гинекологии. Возможности коррекции (обзор литературы) 95

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Е.А. Соснова, Т.С. Грачёва

Результаты хирургического лечения синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста 105

Д.В. Брюнин, Ю.В. Чушков, А.Н. Пяткина

Лапароскопический способ коррекции сочетанных форм генитального пролапса 113



Л.А. Ключкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко, М.М. Давыдов

Цервикальный канцерогенез, ассоциированный с приёмом комбинированных оральных контрацептивов: есть ли взаимосвязь? 123



Е.В. Проскурнина, М.В. Федорова, Е.А. Савинова, В.И. Вознесенский, С.В. Костюк., Е.А. Соснова

Гены оксидативного метаболизма при новообразованиях яичников 133



Н.А. Огадерова, Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев, Е.А. Соснова

Особенности контрацептивного поведения у девушек — студенток медицинских вузов 145

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Д.С. Похабов, Е.Б. Жибурт

Проблемы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность» ... 155

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



Я.Ю. Андросова, В.А. Петрухин, К.Н. Ахвледиани, С.В. Колесов, А.И. Казьмин, А.Ю. Лубнин, Б.А. Закиров, А.П. Мельников, А.А. Травкина, П.А. Петров

Беременность и роды после фиксации пояснично-крестцового перехода (клиническое наблюдение) 161



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

LITERATURE REVIEWS

Natalia I. Zaytseva, Daria B. Revina, Liya N. Shcherbakova, Olga B. Panina

Genetic origins of recurrent miscarriage: A review of the literature. 85



Lyudmila A. Ozolinya, Sona E. Mamedli, Khushnuda A. Bakhodurova

Iron deficiency and ferroptosis in gynecology. Possible corrections: A review of the literature. 95

ORIGINAL STUDY ARTICLES



Elena A. Sosnova, Tat'yana S. Gracheva

Results of surgical treatment of polycystic ovarian syndrome in women of reproductive age 105

Dmitriy V. Bryunin, Yuriy V. Chushkov, Alina N. Pyatkina

Laparoscopic correction of combined forms of genital prolapse 113



Lidiya A. Klyukina, Elena A. Sosnova, Anton A. Ishchenko, Mikhail M. Davydov

Cervical carcinogenesis associated with the use of combined oral contraceptives: is there a relationship? 123



Elena V. Proskurnina, Mariya V. Fedorova, Ekaterina A. Savinova, Vladimir I. Voznesenskii,

Svetlana V. Kostyuk, Elena A. Sosnova

Oxidative Metabolism Genes in Ovarian Neoplasms. 133



Nadezhda A. Ogaderova, Evgeniya A. Svidinskaya, Mikhail B. Ageev, Elena A. Sosnova

Peculiarities of contraceptive behavior among female medical students. 145

CLINICAL RECOMMENDATIONS



Dmitrii S. Pokhabov, Evgenii B. Zhiburt

Blood transfusion problems in the Clinical recommendations "Extrauterine (ectopic) pregnancy". 155

CASE REPORT



Yana Yu. Androsova, Vasilii A. Petrukhin, Ketevan N. Akhvlediani, Sergei V. Kolesov, Arkadii I. Kazmin,

Andrei Yu. Lubnin, Bahromhon A. Zakirov, Andrei P. Mel'nikov, Arina A. Travkina, Pavel A. Petrov

Pregnancy and delivery after lumbosacral junction fixation: A clinical observation 161



DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-85-94>

Генетические причины привычного невынашивания беременности (обзор литературы)

Н.И. Зайцева¹, Д.Б. Ревина^{1,2}, Л.Н. Щербакова^{1,2}, О.Б. Панина^{1,2}¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация;² Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время привычное невынашивание беременности рассматривается как полигенное мультифакториальное заболевание, то есть состояние, при котором предрасположенность к невынашиванию обусловлена различными генетическими факторами. Реализация этих факторов во многом зависит от условий окружающей среды. В данной работе проведён анализ современной мировой литературы о влиянии однонуклеотидных полиморфизмов различных генов, ассоциированных с привычным невынашиванием беременности. В обзоре литературы суммированы данные метаанализов, опубликованных в последние годы, касающиеся связи привычной потери беременности с носительством полиморфизмов генов, приводящих к эндотелиальной дисфункции (ген *VEGFA*, гены эндотелиальной NO-синтазы), к наследственным тромбофилиям (мутация Лейдена и полиморфизмы в гене метилентетрагидрофолат-редуктазы, или *MTHFR*), к иммунологическим нарушениям (гены цитокинов: интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа — TNF- α), к изменению рецепторных взаимодействий в эндометрии (гены рецептора прогестерона (PGR) и эстрогенов — ESR1 и ESR2), к дисбалансу между липопротеинами различной плотности (ген аполипопротеина E). Изучение генетической предрасположенности к невынашиванию беременности необходимо для выявления пациенток группы высокого риска, своевременного начала тщательного наблюдения за ними и разработки персонифицированной тактики профилактических мероприятий.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности; однонуклеотидный полиморфизм генов; фактор роста эндотелия сосудов; эндотелиальная NO-синтаза; аполипопротеин E; рецепторы эстрогенов и прогестерона; наследственные тромбофилии; цитокины.

Как цитировать:

Зайцева Н.И., Ревина Д.Б., Щербакова Л.Н., Панина О.Б. Генетические причины привычного невынашивания беременности (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 85–94. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-85-94

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-85-94>

Genetic origins of recurrent miscarriage: A review of the literature

Natalia I. Zaytseva¹, Daria B. Revina^{1,2}, Liya N. Shcherbakova^{1,2}, Olga B. Panina^{1,2}

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

² Medical scientific and educational center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, recurrent miscarriage is considered a polygenic multifactorial disease, that is, a condition in which the predisposition to miscarriage is related to various genetic factors. The realization of these factors depends largely on the environment. This paper analyzes the current world literature on the effect of single-nucleotide polymorphisms of genes associated with recurrent miscarriage. The literature review summarized data from recent meta-analyses regarding the association between recurrent miscarriage and genetic polymorphisms leading to endothelial dysfunction (vascular endothelial growth factor A gene and endothelial NO synthase genes), hereditary thrombophilia (Leiden mutation and polymorphisms in the methylene tetrahydrofolate reductase gene), immunological disorders (cytokine genes, including interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha), altered receptor interactions in the endometrium (progesterone receptor and ESR1 and ESR2 estrogen receptor genes), and imbalance between lipoproteins of different densities (apolipoprotein E gene). The study of genetic predisposition to miscarriage is necessary to identify high-risk cases, initiate timely and careful monitoring, and develop personalized preventive techniques.

Keywords: recurrent miscarriage; single nucleotide polymorphism; vascular endothelial growth factor; endothelial NO synthase; apolipoprotein E; estrogen and progesterone receptors; hereditary thrombophilia; cytokines.

To cite this article:

Zaytseva NI, Revina DB, Shcherbakova LN, Panina OB. Genetic origins of recurrent miscarriage: A review of the literature. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):85–94. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-85-94

Received: 10.11.2022

Accepted: 15.03.2023

Published: 25.06.2023

Привычное невынашивание беременности (ПНБ), согласно определению Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), — это два невынашивания беременности подряд и более сроком до 24 недель [1]. Частота ПНБ составляет около 5% среди пар репродуктивного возраста. К этиологическим факторам привычного невынашивания относятся инфекции, аутоиммунные заболевания, анатомические аномалии, хромосомные нарушения, однако около 50% случаев ПНБ остаются необъяснимыми.

В настоящее время привычное невынашивание рассматривают как полигенное мультифакториальное заболевание, то есть состояние, при котором предрасположенность к невынашиванию обусловлена различными генетическими факторами беременности, реализация которых зависит от влияния окружающей среды. Самым частым типом генетических перестроек являются однонуклеотидные полиморфизмы, или SNP (single nucleotide polymorphisms), — замена одного нуклеотида в последовательности ДНК, вследствие чего может меняться функция белка.

Целью данной работы стал анализ современной мировой литературы, посвящённой влиянию однонуклеотидных полиморфизмов различных генов, ассоциированных с ПНБ.

Одним из важных белков, возможно, связанных с невынашиванием беременности, считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Семейство VEGF включает несколько белков, в том числе VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и плацентарный фактор роста PlGF. VEGFA — наиболее важный ангиогенный гликопротеин, главным образом участвующий в пролиферации, дифференцировке и выживании эндотелиальных клеток, а также в регуляции сосудистой проницаемости. VEGF синтезируется, в том числе, клетками эндометрия и трофобласта и играет критическую роль в ангиогенезе плаценты и эмбриональном васкулогенезе [2].

При проведении исследований по изучению пространственного и временного изменения экспрессии VEGF в эндометрии в течение менструального цикла обнаружено значительное увеличение экспрессии VEGF в середине лютеиновой фазы, что указывает на роль эндометриального VEGF во время имплантации эмбриона [3]. Эксперименты по ингибированию VEGF у беременных мышей приводили к нарушению эмбрионального роста, что указывает на критическую роль этого белка во время беременности [4]. Показано также, что экспрессия VEGF в ворсинах хориона и децидуальных тканях, полученных от женщин с ПНБ, значительно снижена по сравнению с таковой у здоровых женщин [5]. Ген *VEGFA* расположен на хромосоме 6 (локус 6p21.3) и состоит из 8 экзонов и 7 интронов.

Описано несколько полиморфизмов, которые могут изменять экспрессию VEGF и, следовательно, влиять на развитие беременности. В большинстве исследований,

касающихся ПНБ, наибольшее внимание уделяется полиморфизмам rs1570360 (-1154G/A) и rs3025039 (+936C/T) гена *VEGFA*. Изучение данных полиморфизмов, в частности, легло в основу метаанализа, проведённого в 2022 году индийскими исследователями (21 исследование случай-контроль, 3241 пациентка с ПНБ). Анализ влияния полиморфизмов гена *VEGFA* проводили с учётом этнической принадлежности пациенток: азиаты, европеоиды и смешанная популяция. Выявлено, что полиморфизм rs1570360 (-1154G/A) ассоциирован с ПНБ в смешанной популяции, тогда как полиморфизм rs3025039 (+936C/T) связан с ПНБ в азиатской популяции. Соответствующие гомозиготные рецессивные генотипы значительно повышали риск ПНБ [6]. В российской популяции также обнаружена связь аллеля 936T гена *VEGFA* с риском формирования неразвивающейся беременности, авторы предполагают максимально неблагоприятным наличие аллеля 936T одновременно у матери и плода [7]. В 2017 году опубликован другой метаанализ, изучающий помимо вышеописанных полиморфизмов другие SNP гена *VEGFA*: rs833061, rs2010963 и rs699947. Однако не выявлено статистически значимой разницы в распространении аллелей и генотипов данных полиморфизмов среди пациенток, страдающих ПНБ, и среди здоровых женщин.

Несмотря на полученные убедительные данные, исследования относительно влияния описанных выше и других SNP гена *VEGFA* на риск ПНБ продолжают. Например, в недавних исследованиях обнаружена значимость полиморфизмов rs3025020 [8], rs10434 [9], rs3025053 [9], rs35569394 [10] в увеличении риска ПНБ. В то же время не выявлено достоверных различий в распределении аллелей и генотипов для SNP rs3025040 [9], rs25648 [11] между женщинами с ПНБ и здоровыми пациентками.

Ещё одним важным фактором репродуктивной физиологии является оксид азота (NO), его считают основной сосудорасширяющей молекулой. NO играет важную роль в патогенезе иммунологических, неврологических, сердечно-сосудистых заболеваний; функциональную полноценность NO во многом определяет фермент эндотелиальная NO-синтаза. В контексте беременности NO участвует в инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, регуляции сосудистой реактивности фетально-плацентарного кровообращения и апоптозе клеток трофобласта [12].

NO высвобождается во время превращения L-аргинина в L-цитруллин под действием ферментов семейства NO-синтаз (NOS). Существуют три изоформы синтаз NO, выполняющие различные физиологические функции в разных тканях: нейрональные (nNOS), индуцируемые (iNOS) и эндотелиальные (eNOS).

Наиболее важный член этого семейства с точки зрения её роли в регуляции репродуктивной системы во время нормальной беременности — eNOS. Документально подтверждено, что eNOS экспрессируется в сосудах ворсин хориона, а также в слоях цитотрофобласта

и синцитиотрофобласта в течение первого триместра беременности, а уровень eNOS увеличивается по мере течения беременности [13]. Снижение продукции NO может привести к нарушению плацентарной перфузии, нарушению доставки кислорода и питательных веществ к плоду и, как следствие, к гибели плода.

Связь полиморфизмов генов eNOS с ПНБ является предметом интереса многих исследователей. В частности, крупный метаанализ провели в 2021 году иранские специалисты (19 работ, опубликованных с 2003 по 2019 год, суммарно 2660 пациенток с ПНБ и 2557 женщин контрольной группы). В исследование вошли азиатская, европейская и африканская популяции; проанализирована значимость полиморфизмов +894G>T, VNTR 4b/a и -786C>T в развитии ПНБ. Показано, что имеется статистически значимая связь между полиморфизмами VNTR 4b/a и риском ПНБ между всеми популяциями в общей сложности, но не для каждой в отдельности. Выявлена также значимая статистическая связь между полиморфизмом +894G>T и риском ПНБ для всех вместе взятых популяций, хотя при изучении каждой из них в отдельности значимая взаимосвязь отмечена только для азиатской и африканской, но не для европейской популяции. Для SNP -786C>T связь с ПНБ обнаружена только при трёх и более потерях беременности в ранние сроки [14].

Тромбофилические состояния традиционно считаются одной из ведущих причин привычной потери беременности. Обследование женщин с проблемой невынашивания беременности на наследственные тромбофилии внедрено в рутинную практику. Тем не менее, согласно рекомендациям ESHRE, при двух и более невынашиваниях беременности рекомендуется скрининг на антифосфолипидный синдром, в то время как обследование на наследственные тромбофилии показано только при повышенном риске тромбоэмболических событий [1].

Связь мутаций, относящихся к наследственным тромбофилиям, и ПНБ изучают давно, и до сих пор учёные получают противоречивые результаты. Одними из самых важных и распространённых мутаций, приводящих к повышению свёртываемости крови, являются мутация Лейдена и полиморфизмы в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*).

Мутация Лейдена (FVL) представляет собой замену гуанина на аденин в положении 1691 в гене фактора свёртываемости крови V, расположенном на хромосоме 1 (локус 1q23), и приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин в положении 506 (rs6025). В результате данной мутации фактор свёртываемости V становится устойчивым к расщеплению и деактивации, тем самым предотвращая подавление образования тромбина, что в конечном итоге приводит к состоянию гиперкоагуляции. Чаще встречается гетерозиготный генотип (G/A), тогда как уровень гомозиготности (A/A) составляет около 1% всех мутаций и приводит к более тяжёлой реализации процессов на клиническом уровне [15].

За последнее время проведено два крупных метаанализа касательно связи FVL и риска невынашивания беременности. Первый из них, опубликованный в 2021 году, включает преимущественно европейское население. Авторы проанализировали исследования, проведённые с 2000 по 2020 год и включившие 2782 женщины с тремя и более невынашиваниями беременности и 1119 пациенток контрольной группы. Выявлено, что ни для гетерозиготного, ни для гомозиготного носительства мутации Лейдена нет достоверной разницы в частоте встречаемости между основной и контрольной группами [16]. Однако в более раннем метаанализе, включавшем преимущественно европейскую популяцию и опубликованном в 2015 году, мутация FVL достоверно чаще встречалась среди женщин с невынашиванием беременности [17].

MTHFR — фермент, играющий ключевую роль в фолатном цикле. Он катализирует восстановление 5, 10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат, который, в свою очередь, участвует в превращении гомоцистеина в метионин. Считается, что полиморфизмы гена *MTHFR* могут приводить к снижению активности этого фермента, в результате чего уровень гомоцистеина в крови повышается. Гипергомоцистеинемия ассоциирована с риском ряда сердечно-сосудистых заболеваний, а также с осложнениями беременности, в том числе с привычным невынашиванием. Избыточный гомоцистеин, помимо вероятных токсических эффектов, может повреждать эндотелий сосудов и приводить к тромбозу и становится, таким образом, этиологическим фактором тромбофилии.

Ген *MTHFR* расположен на локусе 1p36.3 хромосомы 1 и содержит 11 экзонов. Известно более 100 полиморфизмов этого гена, наиболее изученные из них — C677T (rs1801133), приводящий к замене аминокислоты аланина на валин в положении 222, и A1298C (rs1801131), вызывающий замену аминокислоты глутамата на аланин в положении 429. Известно, что при носительстве генотипа TT или CT полиморфизма C677T сохраняется лишь 30 и 65% активности фермента по сравнению с генотипом CC, соответственно [18]. По некоторым данным, гомозиготы CC по полиморфизму A1298C также имеют снижение активности фермента (60% от уровня для гомозигот по доминантному аллелю), тем не менее эта информация противоречива. Рецессивные аллели по данным полиморфизмам наиболее часто встречаются среди населения Европы, Северной Америки и многих азиатских стран, где носительство гомозиготных генотипов составляет 10–15%, и наименее распространено среди афроамериканцев [19].

В метаанализе, опубликованном в 2019 году другими китайскими учёными, изучали не только азиатскую, но и европейскую популяцию. Всего обследовали 8907 пациенток с ПНБ и 13 636 пациенток контрольной группы. Выявлено различие в распространении генотипов полиморфизма C677T между группами, более выраженное

для азиатского населения. Для полиморфизма A1298C значимой связи с ПНБ обнаружено не было [20].

Большой интерес представляет такая этиологическая основа привычного невынашивания, как иммунологические факторы. Плод является наполовину чужеродным для материнского организма, и гомеостатический баланс между компонентами иммунного ответа критически важен для нормального течения беременности. Цитокины представляют собой сигнальные молекулы, продуцируемые различными иммунными клетками, и во многих исследованиях показана их связь с патологией беременности, в частности с невынашиванием. Известно, что для успешной беременности характерна повышенная экспрессия материнских Т2-хелперных (Th2) цитокинов (гуморальный иммунитет), которые, как считается, играют центральную роль в индукции и поддержании толерантности к аллотрансплантату. Напротив, Т1-хелперные (Th1) эффектор-ные механизмы (клеточный иммунитет) могут вызывать его отторжение, и их экспрессия при нормальной беременности снижена [21]. В последнее время в контексте ПНБ внимание учёных привлекают полиморфизмы в генах различных цитокинов, среди которых наиболее значимы интерлейкин-1β (IL-1β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α).

IL-1β — один из важнейших регуляторных цитокинов, он влияет на баланс Th1/Th2-иммунного ответа. Его продуцирует широкий спектр клеток, преимущественно макрофаги и моноциты, а на ранних сроках беременности также синтезируют клетки синцитиотрофобласта. Показано, что уровень экспрессии IL-1 снижен в эндометрии у женщин с ПНБ [22]. Ген IL-1β расположен на локусе 2q13–21 хромосомы 2. Наиболее изученным полиморфизмом является 511C/T (rs16944), расположенный в промоторной области. Носительство аллели 511T ассоциировано с повышенным уровнем IL-1β и большей активностью воспалительных процессов [23].

В 2017 году опубликован крупный метаанализ, касающийся влияния полиморфизмов генов некоторых интерлейкинов на риск ПНБ. Для статистического расчёта в группу IL-1β были включены 1052 пациентки с ПНБ и 915 здоровых женщин. Установлено, что рецессивный генотип по полиморфизму 511C/T ассоциирован с ПНБ [24]. В метаанализе, посвящённом генетическим вариантам IL-1β и различным осложнениям беременности, обнаружено, что в рецессивной модели полиморфизм 511C/T повышает риск преждевременных родов в 1,29 раза [25].

IL-6 представляет собой Th2-хелперный интерлейкин, действующий как про- и противовоспалительный цитокин. Он также синтезируется децидуальными клетками и имеет большое значение для стимулирования имплантации эмбриона и поддержания беременности. Показано, что у здоровых беременных женщин концентрация IL-6 в сыворотке крови значительно выше, чем у беременных женщин с ПНБ [26]. Ген IL-6 находится на хромосоме 7 (локус 7p21-24), наиболее

изучены полиморфизмы, находящиеся в его промоторной области: 174G/C (rs1800795) и 634G/C (rs1800796). Изучение полиморфизмов гена IL-6 при невынашивании беременности показало наличие статистически значимой связи между данным SNP и риском ПНБ в гетерозиготной модели. При анализе популяционных подгрупп данная связь подтверждена только для азиатского, но не для европейского населения. В исследовании полиморфизма 634G/C было включено 1523 пациентки с ПНБ и 1554 здоровые женщины, в этом случае также найдена достоверная связь в гетерозиготной модели, в особенности для азиатской популяции [27]. В другом метаанализе, опубликованном в 2019 году китайскими учёными, выявлена значимая ассоциация полиморфизма 174G/C как для азиатской, так и для европейской популяции [26]. Тем не менее есть и противоположные результаты: в упомянутом выше метаанализе от 2017 года не обнаружено достоверной связи с ПНБ для полиморфизма 174G/C, хотя для SNP 634G/C такая связь была подтверждена [24].

TNF-α — мощный провоспалительный Th1-хелперный цитокин, продуцируемый в основном активированными макрофагами. Предполагается, что TNF-α может участвовать в генезе ПНБ за счёт индукции апоптоза трофобластов и стимулирования экспрессии проапоптотических генов в плодных оболочках [28]. Показано, что при ПНБ в плазме определяется более высокая концентрация TNF-α, чем при нормальном течении беременности [26]. Ген *TNF-α* расположен на хромосоме 6 (локус 6p21.3). В литературе описано и изучено с точки зрения ПНБ множество полиморфизмов этого гена, наиболее интересные из них — 308G/A (rs1800629) и 238G/A (rs361525).

За последнее десятилетие проведено несколько метаанализов и отдельных исследований случай-контроль, посвящённых теме полиморфизмов гена TNF-α и риску ПНБ, но все они получили противоречивые результаты. В недавнем упомянутом выше метаанализе участвовали 2713 женщин с ПНБ и 2793 пациентки группы контроля, и получены статистически значимые различия для полиморфизма 238G/A по различным генетическим моделям [26]. В другом метаанализе, исследовавшем оба полиморфизма, также выявлены достоверные различия для SNP 238G/A, но не для каждой популяции в отдельности. Для полиморфизма 308G/A обнаружена значимая ассоциация с ПНБ, в особенности для азиатского населения [29]. Подобные же результаты получены в метаанализе, проведённом корейскими учеными: SNP 238G/A связан с ПНБ только среди населения Ближнего Востока, 308G/A — везде, и в особенности среди азиатской популяции [30].

Половые гормоны и рецепторы прогестерона и эстрогена играют решающую роль в наступлении и поддержании беременности. Прогестерон — это стероидный гормон, главным образом продуцируемый яичниками и плацентой. Предполагается, что низкий уровень прогестерона может быть ассоциирован с невынашиванием беременности. Препараты прогестерона широко назначают

при угрожающих выкидышах, что не всегда улучшает исход. Прогестерон действует на эндометрий путём связывания цитозольного рецептора прогестерона (PR).

Ген рецептора прогестерона (PGR) локализован на хромосоме 11 (локус 11q22–q23) и включает 8 экзонов. Предполагается, что полиморфизмы данного гена могут изменять рецепцию к прогестерону и вследствие этого быть связанными с репродуктивными проблемами. За последние 20 лет опубликовано множество исследований относительно различных полиморфизмов PGR и ПНБ. Большинство из них касалось варианта PROINS (инсерция Alu-повторов в интроне G и две точечные замены — V660L в экзоне 4 и H770N («молчаливая замена») в экзоне 5, rs1042838) и некоторых других SNP. Поскольку до сих пор не проводилось ни одного метаанализа по данной теме, приведём последние данные по исследованиям случай-контроль.

SNP rs1042839 (C2310T в экзоне 5, молчащий полиморфизм — не изменяет аминокислотную последовательность H770N) был ассоциирован с ПНБ по данным некоторых исследований [31, 32]. Выявлена также достоверная связь полиморфизма rs3740753 (1031G/C в экзоне 1, приводящего к замене аминокислоты серина на треонин в 344 положении) с ПНБ [31]. Согласно исследованиям W. Bahia и соавт., полиморфизм rs590688 связан с повышенным риском ПНБ [33].

Эстроген — второй основной гормон, влияющий на развитие плода, маточно-плацентарный кровоток, имплантацию, регуляцию репродукции и биосинтез прогестерона. Действие эстрогена опосредуется двумя типами ядерных рецепторов: ER- α и ER- β , кодируемых, соответственно, генами первого (ESR1) и второго (ESR2) типов. ER- α более распространён и присутствует во всех репродуктивных тканях человека. Известно, что самки мышей с нокаутом ER- α бесплодны и ановуляторны, их матка нечувствительна к эстрогенам, тогда как самки мышей с дефицитом ER- β субфертильны и в первую очередь лишены эффективной овуляторной функции [34].

ESR1 расположен на хромосоме 6 (локус 6q25.1), ESR2 — на хромосоме 14 (локус 14q22–24). Наиболее распространёнными и изученными полиморфизмами являются для гена ESR1 rs2234693 (T/C: PvuII) и rs9340799 (A/G: XbaI), расположенные в интроне 1, и rs4986938 (1082G/A: RsaI) в экзоне 5 и rs1256049 (1730A/G: AluI) в экзоне 8 для ESR2. В настоящее время опубликован только один небольшой метаанализ, касающийся полиморфизмов генов рецепторов эстрогена и риска ПНБ. Он затронул в основном китайскую популяцию, и обнаружено, что из всех вышеописанных SNP только rs4986938, RsaI гена ESR2 имеет связь с риском ПНБ: в аддитивной и рецессивной моделях риск ПНБ снижается [35].

Белки, напрямую не относящиеся к беременности, также могут влиять на правильную имплантацию плодного яйца и развитие беременности. Например, исследователи предположили, что аполипопротеин E (APOE) играет роль

в невынашивании беременности. APOE входит в состав семейства аполипопротеинов, являющихся единственными белковыми компонентами липопротеинов (ЛП): они соединяются с липидами, образуя окончательную структуру ЛП. Белок APOE представляет собой полипептид длиной в 299 аминокислот, синтезируется в печени и головном мозге. Функция белка APOE заключается, во-первых, в поддержании структурной целостности ЛП, во-вторых, в транспорте молекулы ЛП в крови, в-третьих, во взаимодействии с соответствующими рецепторами. Ген APOE состоит из четырёх экзонов и трёх интронов, имеет 3597 пар оснований и расположен на длинном плече хромосомы 19 (локус 19q13.2). Он имеет 3 аллельных варианта: ϵ 2, ϵ 3 и ϵ 4, кодирующих три изоформы — ApoE2, ApoE3 и ApoE4, соответственно. Различия аллельных вариантов расположены в экзоне 4 и положениях кодона 112 и 158. Аллель E2 имеет цистеин в обоих положениях (Cys 112, Cys 158), аллель E4 имеет аргинин в обоих положениях (Arg 112 и Arg 158), и аллель E3 имеет цистеин в 112 положении и аргинин в 158 положении (Cys 112, Arg 158). Комбинация этих аллелей создаёт гомозиготные генотипы E2/E2, E3/E3 и E4/E4 и гетерозиготные генотипы E2/E3, E2/E4 и E3/E4 в человеческих популяциях. Из трёх различных аллелей (ϵ 2, ϵ 3 и ϵ 4) наиболее распространённый аллельный вариант — ϵ 3, а частота ϵ 3 составляет 75–79% среди большинства популяций [36].

Полиморфизмы в гене APOE связаны с уровнями липидов. Аллель ϵ 4 аполипопротеина E связан с более высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, тогда как аллель ϵ 2 связан с более низким уровнем ЛПНП в сыворотке [37]. Эффективная маточно-плацентарная микроциркуляция необходима для нормального протекания беременности. Высокий уровень ЛПНП может влиять на функцию микроциркуляции в сосудах и способствовать атеросклерозу, что может привести к гиперкоагуляции и отрицательно воздействовать на плацентарный кровоток [38].

Связь полиморфизмов гена APOE с ПНБ изучают в разных странах в течение последних 20 лет. В 2014 году авторы из Китая опубликовали метаанализ, включивший 6 исследований, проведённых с 2009 по 2012 год, где изучались интересные полиморфизмы гена APOE и их влияние на невынашивание беременности. Всего в метаанализ вошли 975 женщин с ПНБ и 1553 здоровые женщины. Выявлено, что аллель E4 ассоциирован с повышенным риском ПНБ, а аллель E3 является защитным. Не было достоверной разницы в распространении аллеля E2 среди пациенток с ПНБ и пациенток группы контроля [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе приведена информация о текущем статусе изучения влияния полиморфизмов различных генов на риск ПНБ по данным мировой литературы,

позволяющая заключить, что по большинству SNP до сих пор нет однозначного ответа о связи с ПНБ. Требуется дальнейшее изучение такой важной и насущной проблемы, как этиология невынашивания беременности, что позволит выполнять качественную диагностику и проводить таргетное лечение пациенток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова, обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова.

Funding source. This study was carried out within the framework of the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Atik R.B., Christiansen O.B., Elson J., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss // *Hum Reprod Open*. 2018. Vol. 2018, N. 2. P. hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
2. Sajjadi M.S., Ghandil P., Shahbazian N., Saberi A. Association of vascular endothelial growth factor A polymorphisms and aberrant expression of connexin 43 and VEGFA with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage // *J Obstet Gynaecol Res*. 2020. Vol. 46, N. 3. P. 369–375. doi: 10.1111/jog.14192
3. Sugino N., Kashida S., Karube-Harada A., Takiguchi S., Kato H. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy // *Reproduction*. 2002. Vol. 123, N. 3. P. 379–387. doi: 10.1530/rep.0.1230379
4. Klauber N., Rohan R.M., Flynn E., D'amato R.J. Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470 // *Nat Med*. 1997. Vol. 3, N. 4. P. 443–446. doi: 10.1038/nm0497-443
5. He X., Chen Q. Reduced expressions of connexin 43 and VEGF in the first-trimester tissues from women with recurrent pregnancy loss // *Reprod Biol Endocrinol*. 2016. Vol. 14, N. 1. P. 46. doi: 10.1186/s12958-016-0179-4
6. Subi T.M., Krishnakumar V., Kataru C.R., Panigrahi I., Kannan M. Association of VEGF and p53 Polymorphisms and Spiral Artery Remodeling in Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Thromb Haemost*. 2022. Vol. 122, N. 3. P. 363–376. doi: 10.1055/a-1518-1756
7. Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С. Роль полиморфных вариантов гена сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF-A в формировании неразвивающейся беременности // *Проблемы репродукции*. 2016. Т. 22, № 6. С. 33–37. doi: 10.17116/repro201622633-37
8. Amin I., Pandith A.A., Manzoor U., et al. Implications of VEGF gene sequence variations and its expression in recurrent pregnancy loss // *Reprod Biomed Online*. 2021. Vol. 43, N. 6. P. 1035–1044. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.009
9. An H.J., Kim J.H., Ahn E.H., et al. 3'-UTR Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene (VEGF) Contribute to Susceptibility to Recurrent Pregnancy Loss (RPL) // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N. 13. P. 3319. doi: 10.3390/ijms20133319
10. Vidyadhari M., Sujatha M., Krupa P., Nallari P., Venkateshwari A. Association of genetic polymorphism of vascular endothelial growth factor in the etiology of recurrent pregnancy loss: a triad study // *J Assist Reprod Genet*. 2019. Vol. 36, N. 5. P. 979–988. doi: 10.1007/s10815-019-01431-y
11. Jung Y.W., Ahn E.H., Kim J.O., et al. Association of genetic polymorphisms in VEGF-460, -7 and -583 and hematocrit level with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis // *J Gene Med*. 2018. Vol. 20, N. 9. P. e3048. doi: 10.1002/jgm.3048
12. Webster R.P., Roberts V.H.J., Myatt L. Protein nitration in placenta — functional significance // *Placenta*. 2008. Vol. 29, N. 12. P. 985–994. doi: 10.1016/j.placenta.2008.09.003
13. Martin D., Conrad K.P. Expression of endothelial nitric oxide synthase by extravillous trophoblast cells in the human placenta // *Placenta*. 2000. Vol. 21, N. 1. P. 23–31. doi: 10.1053/plac.1999.0428
14. Golestanpour H., Bahrami R., Dastgheib S.A., et al. A meta-analysis for association of eNOS VNTR 4b/a, -786 T > C and +894G > T polymorphisms with risk of recurrent pregnancy loss // *Arch Gynecol Obstet*. 2021. Vol. 304, N. 5. P. 1135–1151. doi: 10.1007/s00404-021-06172-x
15. Pritchard A.M., Hendrix P.W., Paidas M.J. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss // *Clin Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 59, N. 3. P. 487–497. doi: 10.1097/GRF.0000000000000226
16. Vomstein K., Herzog A., Voss P., et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia // *Am J Reprod Immunol*. 2021. Vol. 85, N. 1. P. e13327. doi: 10.1111/aji.13327
17. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association // *Arch Gynecol Obstet*. 2015. Vol. 291, N. 3. P. 671–679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x
18. Frosst P., Blom H.J., Milos R., et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // *Nat Genet*. 1995. Vol. 10, N. 1. P. 111–113. doi: 10.1038/ng0595-111

19. Yamada K., Chen Z., Rozen R., Matthews R.G. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001. Vol. 98, N. 26. P. 14853–14858. doi: 10.1073/pnas.261469998
20. Du B., Shi X., Yin C., Feng X. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase in recurrent pregnancy loss: an overview of systematic reviews and meta-analyses // *J Assist Reprod Genet*. 2019. Vol. 36, N. 7. P. 1315–1328. doi: 10.1007/s10815-019-01473-2
21. Saini V., Arora S., Yadav A., Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss // *Clin Chim Acta*. 2011. Vol. 412, N. 9–10. P. 702–708. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.002
22. Wang Z.C., Yunis E.J., De los Santos M.J., et al. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region // *Genes Immun*. 2002. Vol. 3, N. 1. P. 38–42. doi: 10.1038/sj.gene.6363812
23. Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Садекова О.Н., и др. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям. Ткачук В.А., научный редактор. Москва : Издательство Московского государственного университета, 2011.
24. Zhang M., Xu J., Bao X., et al. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss — A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N. 1. P. e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891
25. Harati-Sadegh M., Sargazi S., Taheri H., et al. Relationship between common interleukin 1-beta gene polymorphisms and the risk of gestational disorders: An updated meta-analysis // *Med J Islam Repub Iran*. 2021. Vol. 35. P. 25. doi: 10.47176/mjiri.35.25
26. Zhao X., Jiang Y., Ping Y., et al. Associations between tumor necrosis factor- α and interleukin-6 polymorphisms and unexplained recurrent spontaneous abortion risk // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N. 46. P. e17919. doi: 10.1097/MD.00000000000017919
27. Salimi E., Karimi-Zarchi M., Dastgheib S.A., et al. Association of Promoter Region Polymorphisms of IL-6 and IL-18 Genes with Risk of Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Fetal Pediatr Pathol*. 2020. Vol. 39, N. 4. P. 346–359. doi: 10.1080/15513815.2019.1652379
28. Dong J., Li J., Zhou G., et al. No Association between TNF- α -308G/A Polymorphism and Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N. 11. P. e0166892. doi: 10.1371/journal.pone.0166892
29. Aslebahar F., Neamatzadeh H., Meibodi B., et al. Association of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) -308G>A and -238G>A Polymorphisms with Recurrent Pregnancy Loss Risk: A Meta-Analysis // *Int J Fertil Steril*. 2019. Vol. 12, N. 4. P. 284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454
30. Kim J.A., Bang C.H., Song G.G., et al. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // *Hum Fertil (Camb)*. 2020. Vol. 23, N. 3. P. 159–169. doi: 10.1080/14647273.2018.1543899
31. Refeat M.M., Shalabi T., El-Bassyouni H.T., Shaker M. The correlation of estrogen receptor 1 and progesterone receptor genes polymorphisms with recurrent pregnancy loss in a cohort of Egyptian women // *Mol Biol Rep*. 2021. Vol. 48, N. 5. P. 4413–4420. doi: 10.1007/s11033-021-06459-x
32. Khan N., Zargar M.H., Ahmed R., et al. Effect of steroid hormone receptor gene variants PROGINS (Alu insertion) and PGR C/T (rs1042839) as a risk factor for recurrent pregnancy loss in Kashmiri population (North India) // *J Obstet Gynaecol Res*. 2021. Vol. 47, N. 12. P. 4329–4339. doi: 10.1111/jog.15054
33. Bahia W., Finan R., Al-Mutawa M., et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study // *BJOG*. 2018. Vol. 125, N. 6. P. 729–735. doi: 10.1111/1471-0528.14949
34. Hewitt S., Korach K. Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues // *Reproduction*. 2003. Vol. 125, N. 2. P. 143–149. doi: 10.1530/rep.0.1250143
35. Tang L., Xiang Q., Xiang J., Li J. The haplotypes GCA and ACA in ESR1 gene are associated with the susceptibility of recurrent spontaneous abortion (RSA) in Chinese Han: A case-control study and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, N. 21. P. e29168. doi: 10.1097/MD.00000000000029168
36. Walden C.C., Hegele R.A. Apolipoprotein E in Hyperlipidemia // *Ann Intern Med*. 1994. Vol. 120, N. 12. P. 1026–1036. doi: 10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00009
37. Bennet A.M., Di Angelantonio E., Ye Z., et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // *JAMA*. 2007. Vol. 298, N. 11. P. 1300–1311. doi: 10.1001/jama.298.11.1300
38. Li J., Chen Y., Wu H., Li L. Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis // *J Assist Reprod Genet*. 2014. Vol. 31, N. 2. P. 139–148. doi: 10.1007/s10815-013-0128-5

REFERENCES

1. ESHRE Guideline Group on RPL; Atik RB, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
2. Sajjadi MS, Ghandil P, Shahbazian N, Saberi A. Association of vascular endothelial growth factor A polymorphisms and aberrant expression of connexin 43 and VEGFA with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(3):369–375. doi: 10.1111/jog.14192
3. Sugino N, Kashida S, Karube-Harada A, Takiguchi S, Kato H. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Reproduction*. 2002;123(3):379–387. doi: 10.1530/rep.0.1230379
4. Klaubner N, Rohan RM, Flynn E, D'amato RJ. Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. *Nat Med*. 1997;3(4):443–446. doi: 10.1038/nm0497-443

5. He X, Chen Q. Reduced expressions of connexin 43 and VEGF in the first-trimester tissues from women with recurrent pregnancy loss. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):46. doi: 10.1186/s12958-016-0179-4
6. Subi TM, Krishnakumar V, Kataru CR, Panigrahi I, Kannan M. Association of VEGF and p53 Polymorphisms and Spiral Artery Remodeling in Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2022;122(3):363–376. doi: 10.1055/a-1518-1756
7. Tret'iakova TB, Bashmakova NV, Demchenko NS. The role of polymorphic gene variants of vascular endothelial growth factor VEGF-A in missed miscarriage. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(6):33–37. (In Russ). doi: 10.17116/repro201622633-37
8. Amin I, Pandith AA, Manzoor U, et al. Implications of VEGF gene sequence variations and its expression in recurrent pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(6):1035–1044. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.08.009
9. An HJ, Kim JH, Ahn EH, et al. 3'-UTR Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene (VEGF) Contribute to Susceptibility to Recurrent Pregnancy Loss (RPL). *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3319. doi: 10.3390/ijms20133319
10. Vidyadhari M, Sujatha M, Krupa P, Nallari P, Venkateshwari A. Association of genetic polymorphism of vascular endothelial growth factor in the etiology of recurrent pregnancy loss: a triad study. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):979–988. doi: 10.1007/s10815-019-01431-y
11. Jung YW, Ahn EH, Kim JO, et al. Association of genetic polymorphisms in VEGF-460, -7 and -583 and hematocrit level with the development of idiopathic recurrent pregnancy loss and a meta-analysis. *J Gene Med*. 2018;20(9):e3048. doi: 10.1002/jgm.3048
12. Webster RP, Roberts VHJ, Myatt L. Protein nitration in placenta — functional significance. *Placenta*. 2008;29(12):985–994. doi: 10.1016/j.placenta.2008.09.003
13. Martin D, Conrad KP. Expression of endothelial nitric oxide synthase by extravillous trophoblast cells in the human placenta. *Placenta*. 2000;21(1):23–31. doi: 10.1053/plac.1999.0428
14. Golestanpour H, Bahrami R, Dastgheib SA, et al. A meta-analysis for association of eNOS VNTR 4b/a, -786 T > C and +894G > T polymorphisms with risk of recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(5):1135–1151. doi: 10.1007/s00404-021-06172-x
15. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):487–497. doi: 10.1097/GRF.0000000000000226
16. Vomstein K, Herzog A, Voss P, et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(1):e13327. doi: 10.1111/aji.13327
17. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):671–679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x
18. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111–113. doi: 10.1038/ng0595-111
19. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(26):14853–14858. doi: 10.1073/pnas.261469998
20. Du B, Shi X, Yin C, Feng X. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase in recurrent pregnancy loss: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(7):1315–1328. doi: 10.1007/s10815-019-01473-2
21. Saini V, Arora S, Yadav A, Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *Clin Chim Acta*. 2011;412(9–10):702–708. doi: 10.1016/j.cca.2011.01.002
22. Wang ZC, Yunis EJ, De los Santos MJ, et al. T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region. *Genes Immun*. 2002;3(1):38–42. doi: 10.1038/sj.gene.6363812
23. Samokhodskaya LM, Balatskiy AV, Sadekova ON, et al. *Molecular genetic analysis of human predisposition to multifactorial diseases*. Tkachuk VA, scientific editor. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta; 2011. (In Russ).
24. Zhang M, Xu J, Bao X, et al. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891
25. Harati-Sadegh M, Sargazi S, Taheri H, et al. Relationship between common interleukin 1-beta gene polymorphisms and the risk of gestational disorders: An updated meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:25. doi: 10.47176/mjiri.35.25
26. Zhao X, Jiang Y, Ping Y, et al. Associations between tumor necrosis factor- α and interleukin-6 polymorphisms and unexplained recurrent spontaneous abortion risk. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17919. doi: 10.1097/MD.00000000000017919
27. Salimi E, Karimi-Zarchi M, Dastgheib SA, et al. Association of Promoter Region Polymorphisms of IL-6 and IL-18 Genes with Risk of Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(4):346–359. doi: 10.1080/15513815.2019.1652379
28. Dong J, Li J, Zhou G, et al. No Association between TNF- α -308G/A Polymorphism and Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166892. doi: 10.1371/journal.pone.0166892
29. Aslebahar F, Neamatzadeh H, Meibodi B, et al. Association of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) -308G>A and -238G>A Polymorphisms with Recurrent Pregnancy Loss Risk: A Meta-Analysis. *Int J Fertil Steril*. 2019;12(4):284–292. doi: 10.22074/ijfs.2019.5454
30. Kim JA, Bang CH, Song GG, et al. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)*. 2020;23(3):159–169. doi: 10.1080/14647273.2018.1543899
31. Refeat MM, Shalabi T, El-Bassyouni HT, Shaker M. The correlation of estrogen receptor 1 and progesterone receptor genes polymorphisms with recurrent pregnancy loss in a cohort of Egyptian women. *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):4413–4420. doi: 10.1007/s11033-021-06459-x
32. Khan N, Zargar MH, Ahmed R, et al. Effect of steroid hormone receptor gene variants PROGINS (Alu insertion) and PGR C/T (rs1042839) as a risk factor for recurrent pregnancy

loss in Kashmiri population (North India). *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4329–4339. doi: 10.1111/jog.15054

33. Bahia W, Finan R, Al-Mutawa M, et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study. *BJOG*. 2018;125(6):729–735. doi: 10.1111/1471-0528.14949

34. Hewitt S, Korach K. Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues. *Reproduction*. 2003;125(2):143–149. doi: 10.1530/rep.0.1250143

35. Tang L, Xiang Q, Xiang J, Li J. The haplotypes GCA and ACA in ESR1 gene are associated with the susceptibility of recurrent spontaneous abortion (RSA) in Chinese Han: A case-control study

and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(21):e29168. doi: 10.1097/MD.00000000000029168

36. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in Hyperlipidemia. *Ann Intern Med*. 1994;120(12):1026–1036. doi: 10.7326/0003-4819-120-12-199406150-00009

37. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. 2007;298(11):1300–1311. doi: 10.1001/jama.298.11.1300

38. Li J, Chen Y, Wu H, Li L. Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(2):139–148. doi: 10.1007/s10815-013-0128-5

ОБ АВТОРАХ

***Щербакова Лия Ниязовна**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-4777>;
eLibrary SPIN: 3138-4565;
e-mail: liya.fbm@gmail.com

Зайцева Наталия Игоревна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-5191>;
e-mail: tata-zaitseva@mail.ru

Ревина Дарья Борисовна, канд. мед. наук, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-7289>;
eLibrary SPIN: 3524-0297;
e-mail: lozinskaya.daria@gmail.com

Панина Ольга Борисовна, д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета
фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1397-6208>;
eLibrary SPIN: 2105-6871;
e-mail: olgapanina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Liya N. Shcherbakova**, MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor;
address: 27 Lomonosovsky Prospekt, bldg. 1, Moscow, 119192;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-4777>;
eLibrary SPIN: 3138-4565;
e-mail: liya.fbm@gmail.com

Natalia I. Zaitseva, MD, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-5191>;
e-mail: tata-zaitseva@mail.ru

Daria B. Revina, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9801-7289>;
eLibrary SPIN: 3524-0297;
e-mail: lozinskaya.daria@gmail.com

Olga B. Panina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of Department of obstetrics and gynecology
of faculty of medicine of Lomonosov Moscow State University;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1397-6208>;
eLibrary SPIN: 2105-6871;
e-mail: olgapanina@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-95-103>

Дефицит железа и ферроптоз в гинекологии. Возможности коррекции (обзор литературы)

Л.А. Озолина, С.Э. Мамедли, Х.А. Баходурова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обзор включает основные аспекты железодефицитной анемии (ЖДА) у женщин репродуктивного возраста, освещены методы современной диагностики, терапии и профилактики ЖДА. Приведены также современные представления о молекулярных механизмах обмена железа, механизмах нарушения гомеостаза железа, задействованных при эндометриозе. Отражена роль лабораторных исследований в диагностике латентного и манифестного дефицита железа, имеющих исключительно важное значение. Помимо ЖДА у гинекологических больных встречается и анемия хронических заболеваний, патогенез которой имеет отличия. Её механизмы отражены в исследовании, рассмотренном в нашем обзоре. Продемонстрированы результаты исследования по ферроптозу у больных эндометриозом, которые показали значительно более высокие уровни железа и ферритина, а также гидроперекиси липидов в частицах липопротеинов низкой плотности в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Приведена актуальная информация о лечении ЖДА в гинекологии, возможной симптоматической гипофосфатемии после внутривенной терапии железосодержащими препаратами и методах борьбы с данным осложнением. Представлены современные данные о ферроптозе, его влиянии на организм, а также способах индукции и ингибирования данного процесса.

Ключевые слова: железодефицитная анемия; метаболизм железа; диагностика железодефицитной анемии; лечение железодефицитной анемии; железа (III) гидроксид олигоизомальтозат; железа (III) карбоксимальтозат; гипермагниемия; ферроптоз; эндометриоз.

Как цитировать:

Озолина Л.А., Мамедли С.Э., Баходурова Х.А. Дефицит железа и ферроптоз в гинекологии. Возможности коррекции (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 95–103. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-95-103

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-95-103>

Iron deficiency and ferroptosis in gynecology. Possible corrections: A review of the literature

Lyudmila A. Ozolinya, Sona E. Mamedli, Khushnuda A. Bakhodurova

N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The review presents the main aspects of iron deficiency anemia (IDA) in women of reproductive age and highlights current diagnostic methods, therapy, and prevention of IDA. Moreover, the paper presents contemporary views on the molecular mechanisms of iron metabolism and iron homeostasis disruption involved in endometriosis. The role of laboratory tests in the diagnosis of latent and symptomatic iron deficiency of extreme importance was also described. In addition to IDA, anemia also occurs in patients with chronic gynecological diseases with a different pathogenesis. Its mechanisms were reported in the study discussed in the review. The results of the study on ferroptosis in patients with endometriosis were demonstrated, which showed significantly levels of iron, ferritin, lipid hydroperoxide, and low-density lipoprotein were higher in the peritoneal fluid of women with endometriosis than in healthy women. The paper provided current information on the treatment of IDA in gynecology, possible symptomatic hypophosphatemia after intravenous therapy with iron-containing drugs, and methods to treat this complication. Current data on ferroptosis, its effect on the body, and ways of inducing, and inhibiting this process were presented.

Keywords: iron deficiency anemia; iron metabolism; diagnosis of iron deficiency anemia; treatment of iron deficiency anemia; iron(III) hydroxide oligoisomaltosate; iron(III) carboxymaltosate; hypermagnesemia; ferroptosis; endometriosis.

To cite this article:

Ozolinya LA, Mamedli SE, Bakhodurova KhA. Iron deficiency and ferroptosis in gynecology. Possible corrections: A review of the literature. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):95–103. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-95-103

Received: 17.01.2023

Accepted: 07.03.2023

Published: 25.06.2023

Дефицит железа, как латентный, так и манифестный, часто встречается у женщин репродуктивного возраста. Манифестный дефицит железа, или железодефицитная анемия (ЖДА), наиболее распространённая и излечимая форма анемии во всём мире. Лечение ЖДА в настоящее время смещается в сторону более широкого использования железосодержащих препаратов для внутривенного введения в связи с их эффективностью, возможностью введения за один визит и низкой частотой побочных эффектов [1].

Причинами дефицита железа у гинекологических больных могут быть острые или хронические аномальные маточные кровотечения (АМК), которые классифицируют в настоящее время согласно рекомендациям FIGO (2011) по базовой классификационной системе PALM-COIN (Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy or hyperplasia — Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, Not yet classified), отражающей этиологию АМК. АМК могут быть острыми и хроническими, и кроме обильных менструальных кровотечений (ОМК) могут быть также ациклические или межменструальные кровотечения.

При менструальной кровопотере более 80 мл за цикл частота анемии составляет 10,3% и может быть связана с другими причинами, но частота анемии увеличивается до 50% при ОМК с менструальной кровопотерей от 151 до 240 мл [2, 3]. Терапия железодефицитного состояния должна преследовать две основные цели: устранение дефицита железа и восполнение его запасов в организме [4]. Степень снижения уровня гемоглобина определяет тактику лечения гинекологической больной, влияет на эффективность лечения в целом, фертильность, трудоспособность и качество жизни. В многочисленных работах подчёркивается высокая частота осложнений в послеоперационном периоде при анемии тяжёлой и средней степени тяжести [5, 6].

С другой стороны, у гинекологических больных встречается и состояние, противоположное дефициту железа — ферроптоз, связанный с избытком железа в организме. Ферроптоз представляет собой программированную гибель клеток, морфологически и биохимически отличающуюся от апоптоза, некроза и аутофагии. Ферроптоз впервые выявлен в 2012 г. в США [7], и этот процесс является следствием образования активных форм кислорода (АФК) в ходе реакции Фентона (Fenton) — окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} [8]. Ферроптоз описан у онкологических больных, при ишемических состояниях, нейродегенеративных заболеваниях, а также при эндометриозе. Возможно, что ферроптоз присутствует и при других гинекологических заболеваниях.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

Железо в пище находится в основном в трёхвалентной форме (Fe^{3+}), которая восстанавливается под действием

соляной кислоты в желудке до двухвалентной формы (Fe^{2+}). В тонкой кишке, благодаря наличию двух рецепторов на клетках слизистой, происходит всасывание данного микроэлемента. Один из рецепторов специфичен для железа, связанного с гемом, и поглощает от 30 до 40% потребляемого железа для синтеза гема. Другой рецептор, транспортёр двухвалентных металлов DMT1 поглощает неорганическое железо, но его абсорбция на 1–10% менее эффективна. Железо экспортируется из энтероцита через ферропортин и затем доставляется к трансферрину плазмы — основной транспортной молекуле железа. Трансферрин может доставлять железо в костный мозг для использования в производстве эритроцитов или в печени для хранения, что осуществляется путём связывания железа с рецептором трансферрина на мембране эритроцитов. Ферритин — это запасающий железо белок. Затем оно переносится в трансферрин для переработки в развивающиеся эритроциты или отправляется на хранение. Эта система чрезвычайно эффективна и потери железа при этом составляют менее 5% от всего железа, содержащегося в общей массе эритроцитов [9].

Кластеры Fe-S и гем также служат кофакторами для различных биологических процессов, включая окислительно-восстановительные реакции, сборку рибосом, восстановление повреждений ДНК, поддержание теломера, восприятие окружающей среды и репликацию ДНК. Чем старше человек, тем больше его организм подвержен синдрому мальабсорбции, а также потере железа из-за кишечных кровотечений или гематурии в связи с онкологическими заболеваниями [10].

Помимо ЖДА у гинекологических больных встречается и анемия хронических заболеваний (АХЗ), патогенез которой имеет отличия. В исследовании Г.С. Суржиковой и соавт. (2022) изучена значимость белков-регуляторов, участвующих в метаболизме железа, в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ. Методы исследования включали оценку показателей периферического звена эритрона, метаболизма железа, уровня растворимых трансферриновых рецепторов и гепсидина. Выявлено значимое повышение уровня растворимых трансферриновых рецепторов при ЖДА, в то время как у пациентов с АХЗ этот показатель не отличался от такового у здоровых лиц и был существенно ниже по сравнению с группой пациентов с ЖДА. Содержание гепсидина-25 у больных ЖДА было сниженным, в то время как у больных с АХЗ уровень гепсидина-25 был значимо высоким по сравнению с таковым у здоровых лиц и больных ЖДА [11].

В последние годы помимо дефицита железа активно изучают и его переизбыток (ферроптоз), так как он может вызывать развитие патологических состояний и заболеваний, например рака. Когда железосвязывающие комплексы в организме приближаются к насыщению, избыток железа начинает откладываться внутри клеток. Железо необходимо для пролиферации клеток, оно обеспечивает переход из фазы G1 в фазу S клеточного цикла.

Выявлено, что чем выше содержание железа в крови, тем больше риск возникновения рака. Проведённые исследования подтвердили, что избыток железа наблюдается при различных заболеваниях. Установлено, что ферроптоз присутствует при повреждении тканей мозга, сердца, печени и почек (почечных канальцев), пострадавших от ишемии. Также выявлена и ассоциация ферроптоза со злокачественным поражением многих органов, в том числе органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предстательной железы, молочной железы, шейки матки, яичника и др. [12, 13].

Вместе с тем установлено, что чувствительность клеток к ферроптозу можно изменить, регулируя содержание внутриклеточного железа. Так, в литературе описаны вещества-индукторы ферроптоза: эрастин, белки семейства RAS — RSL3 и RSL5 (RAS related lethal 3 и RAS related lethal 5), которые вызывали гибель клеток, обусловленную ферроптозом [14, 15]. RAS — это мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала. Они осуществляют один из первых этапов передачи сигнала извне клетки и, как правило, регулируют размножение клеток.

Выявлено также, что есть вещества-блокаторы (ингибиторы) ферроптоза, например, хелаторы железа (ферростатин, дефероксамин, деферасирокс, липрокстатин-1) и соединения, снижающие уровень активных форм кислорода (АФК) в клетке (витамин E, N-ацетилцистеин, глутатион), которые могут блокировать действие индукторов ферроптоза [16]. Таким образом, метаболизм железа и перекисное окисление липидов являются центральными медиаторами ферроптоза. Индукцию ферроптоза, может быть, удастся использовать как потенциальное противоопухолевое воздействие, а блокаторы ферроптоза, возможно, будут применять для минимизации повреждений, вызванных избытком содержания железа при различных заболеваниях (ишемической болезни, нейродегенеративных заболеваниях и др.) [17, 18]. Проведённые исследования показали, что к ферроптозу оказались весьма чувствительны, помимо других видов рака, рак шейки матки и рак яичника [19].

Заслуживают внимания результаты исследования по ферроптозу у больных эндометриозом, показавшие значительно более высокие уровни железа и ферритина, а также содержание гидроперекиси липидов в частицах липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Эндометриозные поражения часто имеют гистологические признаки кровоизлияния и перегрузки железом с заметно повышенным количеством эритроцитов, более высокие уровни экспрессии гена рецептора трансферрина, обширное окрашивание ферритина в резидентных макрофагах и повышение уровня полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что эндометриоз в брюшной полости связан с локальным нарушением регуляции гомеостаза железа, что способствует

окислительному стрессу, воспалению и ферроптозу, характеризующимся накоплением перекисей липидов, генетически и биохимически отличным от других форм регулируемой гибели клеток, таких как апоптоз в брюшной полости.

В результате проведённого исследования установлено, что эндометриозные стромальные клеточные эктопии (ЭСКЭ) более восприимчивы к повреждающему воздействию эрастина (стимулятора ферроптоза) по сравнению с нормальными стромальными клетками эндометрия (НЭСК). Обработка культивированных ЭСКЭ эрастином резко увеличивала общий уровень активных форм кислорода, липидов и внутриклеточного железа по сравнению с НЭСК. При необходимости цитотоксичность эрастина может быть ослаблена хелаторами железа — ингибиторами ферроптоза [20, 21].

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

Латентный дефицит железа протекает бессимптомно и может быть выявлен только при лабораторных исследованиях. Манифестный дефицит железа, или ЖДА лёгкой и средней степени тяжести, также иногда может протекать бессимптомно. Согласно клиническим рекомендациям по анемии (2021), всем пациентам при подозрении на ЖДА проводят физикальное обследование. При этом необходимо обращать внимание на характерные признаки сидеропенического синдрома: изменения кожи (пигментации цвета кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в уголках рта); изменения ногтей (ломкость, мягкость, поперечная исчерченность, вогнутость); изменения волос (ломкость, тусклость, раздваивание кончиков, алопеция); гипотония (мышечная, артериальная); изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, выхлопных газов автомобиля); изменения вкуса (пристрастие к мелу, глине, сырым продуктам). Основные проявления анемического синдрома, обусловленного развитием гипоксии, включают слабость, головную боль, головокружение, плохую переносимость физических нагрузок, снижение аппетита, работоспособности, внимания, обучаемости, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тахикардию, систолический шум [22].

В настоящее время для диагностики латентного и манифестного дефицита железа исключительно важное значение приобрели лабораторные исследования. Концентрация ферритина в сыворотке крови наиболее часто используется как индикатор для определения железодефицита, а низкие концентрации сывороточного ферритина отражают состояние истощения запасов железа (нормальный уровень ферритина колеблется от 11,0 до 306,8 нг/мл). Диагноз ЖДА обычно легко поставить на основании нескольких биохимических маркеров, таких как низкий уровень сывороточного железа, сывороточного

ферритина, коэффициента насыщения трансферрина, свидетельствующих о наличии дефицита железа [22, 23].

Однако диагноз может стать затруднительным при наличии других заболеваний, особенно воспалительных состояний, или в случае редких наследственных дефектов метаболизма железа. Железо сыворотки и насыщение трансферрина железом обеспечивают меру железа, достаточного для эритропоэза, независимо от запасов железа. Но при наличии хронического воспалительного процесса любой локализации оба параметра снижаются, и, таким образом, их значимость для диагностики низка. При длительно существующей анемии эритроциты микроцитарные и гипохромные, о чём свидетельствуют низкие показатели клинического анализа крови MCV и MCH и повышенный индекс RDW, однако диагностическая ценность эритроцитарных индексов ограничена, их изменения возникают позднее, из-за относительно большой продолжительности жизни эритроцитов [24, 25].

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом ЖДА рекомендуется проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии: рентгенография или КТ органов грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы; ЭКГ. Гастроскопию назначают, если присутствуют симптомы заболевания верхних отделов ЖКТ, а колоноскопия показана в случае если есть симптомы заболевания нижних отделов ЖКТ или отягощённый семейный анамнез по раку толстой кишки [22, 26].

Диагностика ферроптоза в настоящее время чётко не определена и попытки её проведения касаются в основном косвенных признаков. Так, например, в диагностике может помочь анализ антиоксидантного статуса организма. Известно, что гибель клетки по типу ферроптоза индуцируется двумя классами низкомолекулярных соединений: соединениями, снижающими уровень глутатиона в клетке, и блокаторами глутатионпероксидазы. При снижении активности глутатионпероксидазы 4, задействованной в удалении АФК из внутриклеточной среды, происходит инициация ферроптоза. Оценку фермента глутатионпероксидазы проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Из образца венозной крови пациента выделяют эритроциты, подвергают их сложным физико-химическим реакциям, чтобы выделить нужный фермент, а затем осуществляют математическую обработку для определения его количественного содержания в Ед/л [13].

Судить о наличии ферроптоза можно и по уровню гормона гепсидина — универсального регулятора метаболизма железа. При повышении уровня железа в крови (а также и при воспалении) происходит активация выработки гепсидина в печени, он секретируется в кровоток, где связывается с ферропортином, приводя к деградации последнего. В результате происходит снижение уровня

железа в крови и снижение уровня трансферринсвязанного железа. Увеличение уровня гепсидина ведёт к снижению абсорбции железа, поэтому гепсидин используют как маркер анемии хронических заболеваний, но высокий его уровень может свидетельствовать и о патологических состояниях, связанных с перегрузкой железом. Уровень гепсидина повышается и при парентеральном введении препаратов железа, поэтому определять данный показатель нужно до назначения железосодержащих препаратов. Определяют концентрацию гепсидина в венозной крови твёрдофазным иммуноферментным методом [11, 13].

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ГИНЕКОЛОГИИ

В последние годы в лечении гинекологических больных с ЖДА применяют железосодержащие препараты для перорального и внутривенного введения, учитывая тот факт, что у современных железосодержащих препаратов отсутствуют значимые побочные реакции со стороны ЖКТ и других органов и систем [27]. Сравнительный анализ эффективности лечения ЖДА у гинекологических больных железосодержащими препаратами для перорального, внутривенного введения, а также с помощью трансфузий эритроцитарной массы [28] показал, что препарат для внутривенного введения, содержащий железо (III) гидроксид олигоизомальтозат, — препарат выбора для наиболее эффективного и быстрого лечения ЖДА средней и тяжёлой степени тяжести. Эффект однократного внутривенного введения препарата выражается в более быстром, по сравнению с приёмом стандартных пероральных препаратов железа, гемопозитивском ответе, а также быстром снижении уровня усталости и депрессии, что даёт возможность при определённых обстоятельствах избежать трансфузии эритроцитарной массы. В правильно подобранной дозе препарат может быть введён однократно и пациентам с лёгкой степенью ЖДА, особенно при наличии противопоказаний для перорального приёма железа или необходимости получения быстрого результата лечения, например перед предстоящим хирургическим вмешательством [28, 29].

Вместе с тем в литературе описана симптоматическая гипофосфатемия после внутривенной терапии железосодержащими препаратами, которая мало известна в практическом здравоохранении [30]. Клиническая картина гипофосфатемии весьма разнообразна и затрагивает многие органы и системы: скелетно-мышечную (хроническая миопатия, остеопения, остеомалация, боли в костях, рабдомиолиз); сердечно-сосудистую (аритмия, кардиомиопатия); дыхательную (дыхательная недостаточность); нервную (энцефалопатия, галлюцинации, периферическая полинейропатия). В инструкциях к железосодержащим препаратам для внутривенного введения упоминается,

что гипофосфатемия может быть побочным эффектом, но также говорится, что этот побочный эффект обычно преходящий и бессимптомный. Тем не менее тяжёлая симптоматическая и продолжительная гипофосфатемия после внутривенной инфузии чаще имела место при введении препарата железа (III) карбоксимальтозата, чем при введении железа (III) гидроксид олигоизомальтозата. Таким пациентам с выраженной гипофосфатемией потребовалась заместительная терапия фосфатами и витамином D, а также длительное наблюдение [30].

Лечение ЖДА посредством введения железа (III) гидроксид олигоизомальтозата показало, что быстрая инфузия высоких доз препарата эффективна у пациентов с ЖДА вследствие воспалительного заболевания кишечника, и серьёзных побочных реакций при этом не наблюдалось. У 75% пациентов отмечено повышение содержания гемоглобина на фоне нормализации уровней ферритина, без достоверных изменений уровней фосфатов или фактора роста фибробластов [31]. Кроме того, Р.И. Ягудина и соавт. (2022) провели сравнительный фармакоэкономический анализ применения препаратов железа (III) гидроксид олигоизомальтозата и железа (III) карбоксимальтозата для внутривенного введения с целью лечения ЖДА в рамках концепции менеджмента крови пациента. Значения показателя «затраты–эффективность», вычисленные в соответствии с критерием эффективности гематологического ответа, продемонстрировали преимущества препарата, содержащего железа (III) гидроксид олигоизомальтозат [31].

Таким образом, согласно большинству клинических рекомендаций, для лечения ЖДА можно использовать как пероральные препараты железа (таблетки, капли, сироп и др.), так и препараты железа для внутривенного введения. По мере увеличения суточной дозы перорального приёма препаратов железа увеличивается частота побочных эффектов со стороны ЖКТ из-за токсического окислительного эффекта железа в клетках. Обычно это происходит при дозах более 100 мг/сут, что приводит к снижению приверженности больных к лечению. Установлено, что независимо от препарата, почти 20% женщин прекращают терапию пероральными препаратами железа из-за её побочных эффектов. В целом, комплексы трёхвалентного железа лучше переносятся пациентами, так как реже вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ, но при этом железо из них всасывается в меньшей степени. Этот факт подтверждается результатами метаанализа рандомизированных исследований перорального приёма железа. Железодефицитные состояния, при которых пероральное введение железа неэффективно, рекомендуют лечить внутривенным введением препаратов железа [3].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФЕРРОПТОЗ

Воздействие на ферроптоз в настоящее время продолжают изучать, так как, в первую очередь,

эпидемиологические исследования связывают повышенный уровень железа в организме человека с риском возникновения рака. Железо не только вовлекается в механизмы канцерогенеза, но и установлено, что опухолевые клетки репрограммируют метаболизм железа, активируя экспрессию рецептора трансферрина (CD71) и подавляя экспрессию ферритина. Согласно данным литературы, индукторы ферроптоза — это соединения, вызывающие массивное окисление биомолекул клетки, но они (например, эрастин и другие индукторы ферроптоза) не содержат остатки химических групп с редокс-активностью. В то же время ингибиторы ферроптоза блокируют действие эрастина или RSL3, но не активных форм кислорода в целом [32].

К настоящему времени установлено, что ионы и небольшие молекулы, включая никотинамидадениндинуклеотид (NAD) и его восстановленную форму — NADH, а также и аденозинтрифосфорную кислоту — АТФ (или (англ.) АТФ), поступают из цитоплазмы в межмембранное пространство митохондрий через потенциал-зависимые анионные каналы (voltage-dependent anion channels, VDAC), образованные пороформирующими белками с молекулярной массой 30–35 кДа. Размер образованных VDAC пор, если канал находится в открытом состоянии, достаточен для прохождения гидрофильных молекул субстратов окислительного фосфорилирования. Однако при некоторых условиях эти каналы могут закрываться. Закрытое состояние, в отличие от открытого, характеризуется слабой катионной селективностью и низкой проницаемостью для отрицательно заряженных метаболитов, таких как АТФ. Изменение активности пор и каналов может служить тем механизмом, который обеспечивает регуляцию обмена метаболитами между митохондриями и цитоплазмой.

Результаты последних исследований показали, что VDAC2 и VDAC3 являются прямыми фармакологическими мишенями эрастина. Эрастин связывается с VDAC2 и VDAC3 на митохондриальной наружной мембране, изменяет проницаемость мембран и замедляет окисление никотинамидадениндинуклеотидфосфата. Также эрастин изменяет селективность канала и позволяет перемещаться в митохондрии только катионам, тем самым вызывая дисфункцию митохондрий и выброс АФК, что в конечном итоге и индуцирует ферроптоз. Морфологически это проявляется в уменьшении размера митохондрий, повышении плотности их мембран и потере структурной целостности. Несколько недавних исследований подтверждают гипотезу, что существует прямая связь между митохондриальной дисфункцией и индукцией ферроптоза [33, 34].

Кроме того, в работах о клеточной гибели по типу ферроптоза показано, что высокую чувствительность к ферроптозу проявляли опухолевые клетки с мутациями в генах семейства RAS. Впоследствии накоплены экспериментальные доказательства существования и RAS-независимого ферроптоза. Так, производное

артемизинина (артесунат) вызывало гибель клеток рака поджелудочной железы RAS-зависимым образом, тогда как гибель лейкозных клеток под его воздействием происходила RAS-независимым образом. Поэтому идентификация биомаркеров, которые будут определять чувствительность или устойчивость к ферроптозу, — важная тема для дальнейших исследований [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение гомеостаза железа в настоящее время остаётся актуальной проблемой. Помимо распространённых по всему миру железодефицитных состояний, мы не должны игнорировать и опасность возникновения перегрузки железом (ферроптоза). И если диагностику и лечение железодефицитных состояний в настоящее время можно провести, достигнув хорошего результата, то диагностика ферроптоза и воздействие на него требуют дальнейшего изучения. Назрела необходимость разработать более информативные методы выявления и контроля, так как ферроптоз может сочетаться с опухолевым ростом, эндометриозом, ишемическими состояниями, нейродегенеративными и другими заболеваниями. Правильное влияние на метаболизм железа даст

возможность улучшить результаты лечения и качество жизни при многих заболеваниях, сочетающихся с дефицитом или избытком железа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elstrott B., Khan L., Olson S., et al. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases // *Eur J Haematol*. 2020. Vol. 104, N. 3. P. 153–161. doi: 10.1111/ejh.13345
2. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Тактика ведения пациенток с гиперпластическим синдромом и анемией // *Медико-фармакологический журнал «Пульс»*. 2022. Т. 24, № 5. С. 122–127. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-122-127
3. Breyman C., Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017. Vol. 2017, N. 1. P. 152–159. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152
4. Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А. Коррекция железодефицитной анемии у гинекологических больных // *Лечебное дело*. 2017. № 3. С. 31–36.
5. Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Антианемическая терапия у больных с субмукозной миомой матки после эмболизации маточных артерий // *Лечебное дело*. 2021. № 4. С. 52–56. doi: 10.24412/2071-5315-2021-12393
6. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 4. С. 287–293. doi: 10.34651/0023-2149-2020-98-4-287-29
7. Dixon S.J., Stockwell B.R. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell*. 2012. Vol. 149, N. 5. P. 1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
8. Xie Y., Hou W., Song X., et al. Ferroptosis: process and function // *Cell Death Differ*. 2016. Vol. 23, N. 3. P. 369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
9. DeLoughery T.G. Iron Deficiency Anemia // *Med Clin North Am*. 2017. Vol. 101, N. 2. P. 319–332. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004
10. Briguglio M., Hrelia S., Malaguti M., et al. The Central Role of Iron in Human Nutrition: From Folk to Contemporary Medicine // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N. 6. P. 1761. doi: 10.3390/nu12061761
11. Суржикова Г.С., Ключкова-Абелянц С.А. Белки-регуляторы метаболизма железа в дифференциальной диагностике железодефицитных анемий // *Медицина в Кузбассе*. 2022. № 3. С. 36–40. doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-36-40
12. Lv J., Hou B., Song J., Xu Y., Xie S. The Relationship Between Ferroptosis and Diseases // *J Multidiscip Healthc*. 2022. Vol. 15. P. 2261–2275. doi: 10.2147/JMDH.S382643
13. Вартанян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак // *Российский биотерапевтический журнал*. 2017. Том 16, № 3. С. 14–20. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20
14. Dolma S., Lessnick S.L., Hahn W.C., Stockwell B.R. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells // *Cancer Cell*. 2003. Vol. 3, N. 3. P. 285–296. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3
15. Yang W.S., Stockwell B.R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells // *Chem Biol*. 2008. Vol. 15, N. 3. P. 234–245. doi: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010
16. Bedford M.R., Ford S.J., Horniblow R.D., Iqbal T.H., Tselepis Ch. Iron chelation in the treatment of cancer: a new role for deferasirox? // *J Clin Pharmacol*. 2013. Vol. 53, N. 9. P. 885–891. doi: 10.1002/jcph.113

17. Ludwig H., Evstatiev R., Kornek G., et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients // *Wien Klin Wochenschr.* 2015. Vol. 127, N. 23–24. P. 907–919. doi: 10.1007/s00508-015-0842-3
18. Li K., Reichmann H. Role of iron in neurodegenerative diseases // *J Neural Transm (Vienna).* 2016. Vol. 123, N. 4. P. 389–399. doi: 10.1007/s00702-016-1508-7
19. Yu H., Guo P., Xie X., et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases // *J Cell Mol Med.* 2017. Vol. 21, N. 4. P. 648–657. doi: 10.1111/jcmm.13008
20. Ng S.W., Norwitz S.G., Taylor H.S., Norwitz E.R. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis // *Reprod Sci.* 2020. Vol. 27, N. 7. P. 1383–1390. doi: 10.1007/s43032-020-00164-z
21. Li Y., Zeng X., Lu D., et al. Erastin induces apoptosis via ferroportin-mediated iron accumulation in endometriosis // *Hum Reprod.* 2021. Vol. 36, N. 4. P. 951–964. doi: 10.1093/humrep/deaa363
22. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом РФ в 2021 г.). Режим доступа: JDA_2021_klin_rek.pdf Дата обращения: 05.03.2023.
23. Daru J., Colman K., Stanworth S.J., et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? // *Am J Clin Nutr.* 2017. Vol. 106, Suppl. 6. P. 1634S–1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960
24. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia // *Blood Rev.* 2017. Vol. 31, N. 4. P. 225–233. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.004
25. Лукина Е.А., Ледина А.В., Роговская С.И. Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику // *Русский медицинский журнал. Мать и дитя.* 2020. Т. 3, № 4. С. 248–253. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253
26. Bouri S., Martin J. Investigation of iron deficiency anaemia // *Clin Med (Lond).* 2018. Vol. 18, N. 3. P. 242–244. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-242
27. Озолина Л.А., Болдина Е.Б. Лечение анемии у гинекологических больных // *Акушерство и гинекология.* 2010. № 6. С. 135–139.
28. Озолина Л.А., Ширенина А.А., Кулиничева Е.А. Современные возможности лечения железодефицитной анемии за один визит // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2019. Т. 6, № 4. С. 185–192. doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-4-185-192
29. Озолина Л.А., Савченко Т.Н., Головкин Е.Д. Коррекция железодефицитных состояний при аномальных маточных кровотечениях // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2022. Т. 9, № 3. С. 173–180. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-173-180
30. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside — a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol.* 2021. Vol. 87, N. 5. P. 2256–2273. doi: 10.1111/bcp.14643
31. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Громова О.А., Торшин И.Ю. Фармакоэкономический анализ препарата Монофер для использования у пациентов с железодефицитной анемией в рамках оказания медицинской помощи по программе госгарантий в условиях системы здравоохранения Российской Федерации // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022. Т. 15, № 1. С. 73–86. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.124
32. Борисова Л.М., Голубева И.С., Киселева М.П. Молекулярные характеристики ферроптоза // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2019. Т. 158, № 3. С. 11–16. doi: 10.34673/ismu.2020.49.16.002
33. Maldonado E.N., Sheldon K.L., DeHart D.N., et al. Voltage-dependent anion channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin and erastin // *J Biol Chem.* 2013. Vol. 288, N. 17. P. 11920–11929. doi: 10.1074/jbc.M112.433847
34. Huo H., Zhou Z., Qin J., et al. Erastin disrupts mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and induces apoptotic death of colorectal cancer cells // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N. 5. P. e0154605. doi: 10.1371/journal.pone.0154605
35. Ooko E., Saeed M.E., Kadioglu O., et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells // *Phytomedicine.* 2015. Vol. 22, N. 11. P. 1045–1054. doi: 10.1016/j.phymed.2015.08.002

REFERENCES

1. Elstrott B, Khan L, Olson S, et al. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol.* 2020;104(3):153–161. doi: 10.1111/ejh.13345
2. Kalinkina OB, Tezиков YuV, Lipatov IS. Management tactics of patients with hyperplastic syndrome and anemia. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse".* 2022;24(5):122–127. (In Russ). doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-122-127
3. Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):152–159. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.152
4. Dobrokhotova YuE, Khlynova SA. Correction of Iron Deficiency Anemia in Gynecological Patients. *Lechebnoe delo.* 2017;(3):31–36. (In Russ).
5. Dobrokhotova YuE, Karanasheva AKh. Antianemic Treatment of Patients with Submucosal Uterine Myoma after Uterine Artery Embolization. *Lechebnoe delo.* 2021;(4):52–56. (In Russ). doi: 10.24412/2071-5315-2021-12393
6. Bolotova EV, Dudnikova AV, Krutova VA. Frequency and features of iron-deficient conditions in women of reproductive age. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020;98(4):287–293. (In Russ). doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-287-293
7. Dixon SJ, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042
8. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 2016;23(3):369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
9. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):319–332. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.004
10. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, et al. The Central Role of Iron in Human Nutrition: From Folk to Contemporary Medicine. *Nutrients.* 2020;12(6):1761. doi: 10.3390/nu12061761

11. Surzhikova GS, Klochkova-Abelyants SA. Proteins-regulators of iron metabolism in the differential diagnosis of iron-deficiency anemia. *Medicine in Kuzbass*. 2022;(3):36–40. (In Russ). doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-36-40
12. Lv J, Hou B, Song J, Xu Y, Xie S. The Relationship Between Ferroptosis and Diseases. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:2261–2275. doi: 10.2147/JMDH.S382643
13. Vartanian AA. Iron metabolism, ferroptosis and cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(3):14–20. (In Russ). doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-14-20
14. Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*. 2003;3(3):285–296. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3
15. Yang WS, Stockwell BR. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells. *Chem Biol*. 2008;15(3):234–245. doi: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010
16. Bedford MR, Ford SJ, Hornblow RD, Iqbal TH, Tselepis Ch. Iron chelation in the treatment of cancer: a new role for deferasirox? *J Clin Pharmacol*. 2013;53(9):885–891. doi: 10.1002/jcph.113
17. Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(23–24):907–919. doi: 10.1007/s00508-015-0842-3
18. Li K, Reichmann H. Role of iron in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(4):389–399. doi: 10.1007/s00702-016-1508-7
19. Yu H, Guo P, Xie X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases. *J Cell Mol Med*. 2017;21(4):648–657. doi: 10.1111/jcmm.13008
20. Ng SW, Norwitz SG, Taylor HS, Norwitz ER. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis. *Reprod Sci*. 2020;27(7):1383–1390. doi: 10.1007/s43032-020-00164-z
21. Li Y, Zeng X, Lu D, et al. Erastin induces apoptosis via ferroportin-mediated iron accumulation in endometriosis. *Hum Reprod*. 2021;36(4):951–964. doi: 10.1093/humrep/deaa363
22. National Hematology Society, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. *Zhelezodefitsnaya anemiya. Klinicheskie rekomendatsii* (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021). Available from: JDA_2021_klin_rek.pdf (In Russ).
23. Daru J, Colman K, Stanworth SJ, et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? *Am J Clin Nutr*. 2017;106 Suppl.6:1634S–1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960
24. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev*. 2017;31(4):225–233. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.004
25. Lukina EA, Ledina AV, Rogovskaya SI. Iron-deficiency anemia: a view of hematologist and gynecologist. Optimizing diagnostic and treatment approach. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(4):248–253. (In Russ). doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253
26. Bouri S, Martin J. Investigation of iron deficiency anaemia. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):242–244. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-242
27. Ozolinya LA, Boldina EB. Treatment of anemia in gynecological patients. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;(6):135–139. (In Russ).
28. Ozolinya LA, Shirenina AA, Kulinicheva EA. Modern possibilities of iron deficiency anemia treatment in one visit. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019;6(4):185–192. (In Russ). doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-4-185-192
29. Ozolinya LA, Savchenko TN, Golovko ED. Correction of iron deficiency in patients with abnormal uterine bleeding. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):173–180. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-173-180
30. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, et al. Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside — a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256–2273. doi: 10.1111/bcp.14643
31. Yagudina RI, Kulikov AY, Serpik VG, Gromova OA, Torshin IYu. Pharmacoeconomic analysis of using Monofer in patients with iron deficiency anemia as part of the provision of medical care under the state guarantees program in the health care system of the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(1):73–86. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.124
32. Borisova LM, Golubeva IS, Kiseleva MP. Molecular determinants of ferroptosis. *Siberian Medical Journal*. 2019;158(3):11–16. (In Russ). doi: 10.34673/ismu.2020.49.16.002
33. Maldonado EN, Sheldon KL, DeHart DN, et al. Voltage-dependent anion channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin and erastin. *J Biol Chem*. 2013;288(17):11920–11929. doi: 10.1074/jbc.M112.433847
34. Huo H, Zhou Z, Qin J, et al. Erastin disrupts mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and induces apoptotic death of colorectal cancer cells. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154605. doi: 10.1371/journal.pone.0154605
35. Ooko E, Saeed ME, Kadioglu O, et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. *Phytomedicine*. 2015;22(11):1045–1054. doi: 10.1016/j.phymed.2015.08.002

ОБ АВТОРАХ

***Озолия Людмила Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Мамедли Сона Этибар кызы, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-208X>;
e-mail: sonya_fatima123@mail.ru

Баходурова Хушнуда Азизовна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4051>;
e-mail: xbaxodurova@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Lyudmila A. Ozolinya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 117198, Moscow, Ostrovityanova str., 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Sona E. Mamedli, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7769-208X>;
e-mail: sonya_fatima123@mail.ru

Khushnuda A. Bakhodurova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4051>;
e-mail: xbaxodurova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-105-111>

Результаты хирургического лечения синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста

Е.А. Соснова, Т.С. Грачёва

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Одно из наиболее распространённых и в определённой мере загадочных заболеваний, относящихся к компетенции гинекологов, — это синдром поликистозных яичников (СПКЯ). По данным исследований, СПКЯ встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста. В данной работе продемонстрированы отдалённые результаты хирургического лечения пациенток с СПКЯ.

Цель исследования — определение эффективности хирургического лечения яичников для восстановления репродуктивной функции у женщин с СПКЯ.

Материалы и методы. Исходно диагноз СПКЯ установлен на этапе амбулаторного обследования пациенток. В исследование включили 121 женщину репродуктивного возраста с входящим диагнозом «СПКЯ» при исключении прочих факторов бесплодия и нарушений менструальной функции. Критерии отбора: входящий диагноз для госпитализации — СПКЯ, исключение трубно-перитонеального фактора бесплодия и мужского фактора бесплодия.

Хирургическое лечение проведено у всех пациенток ($n=121$), у всех пациенток брали материал для гистологического исследования. Пациенток направляли для лечения в гинекологические хирургические стационары: 54 женщины (1-я группа) — в городскую клиническую больницу, 48 женщин (2-я группа) — в научно-исследовательский центр, 19 женщин (3-я группа) — в коммерческую клинику.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA Base с применением параметрических и непараметрических методов. Рассчитывали средние арифметические, стандартные отклонения, медианы и процентиля показателей. Доверительные границы к среднему арифметическому рассчитывали на основании распределения Стюдента. Точные 95% доверительные границы к частотам определяли на основании биномиального распределения, достоверность различия частот в группах — при помощи критерия хи-квадрат. Ввиду того, что некоторые исследуемые показатели имели распределения, значительно отличающиеся от нормального, также использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (U) и Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. Из общего числа пациенток ($n=121$) беременность после операции наступила у 108 (89%), не наступила у 13 (11%); по срокам: до года — у 47 (39%) пациенток, более года — у 61 (50%); беременность после ЭКО: из 108 пациенток суммарно у 48 (39,6%) женщин (ЭКО, 1–2 попытки — у 37 (32%), более 3-х попыток — у 11, или 9%). СПКЯ подтвердился у 6 (14%) пациенток, из них самопроизвольная беременность наступила у 5, или 83%, в том числе в первый год — у 4, более года — у 1. Эти пациентки имели клинические и биохимические признаки гиперандрогении плюс клинические и биохимические признаки инсулинорезистентности.

СПКЯ-подобные состояния диагностированы у 37 (86%) пациенток; из них беременность наступила у 33 (89%) пациенток, в том числе самопроизвольная беременность — у 10, или 27% (в течение года — у 4, более года — у 6); беременность после ЭКО — у 23 (62%) пациенток, 1–2 попытки — у 20 (54,1%), более 3-х попыток — у 3 (8,1%).

Заключение. Хирургические методы лечения пациенток с СПКЯ — самостоятельный этап лечения этого гинекологического и метаболически отягощённого заболевания. Данный метод имеет свои показания и противопоказания, разные его виды подбирают для конкретной ситуации. Требуется определённая подготовка пациентки (например, снижение массы тела, контроль уровня глюкозы в крови, анализ гиперинсулинемии, компенсация артериальной гипертензии) с целью увеличения эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; бесплодие; клиновидная резекция; каутеризация; демедуляция; дриллинг; беременность; гиперинсулинемия.

Как цитировать:

Соснова Е.А., Грачёва Т.С. Результаты хирургического лечения синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 105–111. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-105-111

Рукопись получена: 22.02.2023

Рукопись одобрена: 26.03.2023

Опубликована: 25.06.2023

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-105-111>

Results of surgical treatment of polycystic ovarian syndrome in women of reproductive age

Elena A. Sosnova, Tat'yana S. Gracheva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is one of the most common and to some extent mysterious diseases falling under the competence of gynecologists. PCOS occurs in 5–10% of women of reproductive age. This paper presented the long-term results of surgical treatment of patients with PCOS.

AIM: This study aimed to determine the efficiency of surgical treatment of the ovaries to restore reproductive function in women with PCOS.

MATERIALS AND METHODS: The initial diagnosis of PCOS was made at the outpatient examination. The study included 121 women of reproductive age diagnosed with PCOS when other factors of infertility and menstrual dysfunction were excluded. Patients with PCOS as an initial diagnosis for hospitalization and absence of tubal-peritoneal infertility and male infertility were included. All patients ($n=121$) underwent surgical treatment and histological examination. Patients were referred for treatment to gynecological surgical hospitals. In particular, 54 (group 1), 48 (group 2), and 19 (group 3) women were treated in a municipal clinical hospital, research center, and commercial clinic, respectively. Statistical data analysis was performed with the STATISTICA Base software package using parametric and nonparametric methods. Arithmetic mean, standard deviations, medians, and percentiles of the indices were calculated. Confidence limits to the arithmetic mean were calculated based on Student's distribution. The exact 95% confidence limits to frequencies and the reliability of differences in frequencies between the groups were determined using binomial distribution and the chi-square test, respectively. In addition, the Mann–Whitney (U) and Wilcoxon nonparametric tests were used because several indicators had significantly normal distributions. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS: Of the total number of patients ($n=121$), 108 (89%) became pregnant postoperatively, and 13 (11%) did not. Moreover, 47 (39%) of the total number of patients became pregnant for up to 1 year and 61 (50%) for over a year, and 48 (39.6%) of 108 patients became pregnant post-in vitro fertilization (IVF, 1–2 attempts in 37 (32%) and more than 3 attempts in 11, or 9% patients). PCOS was confirmed in 6 (14%) patients; of these, spontaneous pregnancy occurred in 5 (83%), including 4 patients in the first year and 1 in over a year. These patients had clinical and biochemical signs of hyperandrogenism and insulin resistance.

PCOS-like conditions were diagnosed in 37 (86%) patients; of these, pregnancy occurred in 33 (89%), including spontaneous pregnancy in 10, or 27% (4 within 1 year and 6 over 1 year) patients. Post-IVF pregnancy was diagnosed in 23 (62%) patients (1–2 attempts in 20, or 54.1%, and more than 3 attempts in 3, or 8.1% women).

CONCLUSIONS: Surgical treatment of patients with PCOS is an independent treatment of this gynecological and metabolically burdened disease. This method has both indications and contraindications, and it has specific types, which require certain patient preparations, such as weight loss, blood glucose control, hyperinsulinemia analysis, and compensation of arterial hypertension, to increase treatment efficiency.

Keywords: polycystic ovarian syndrome; infertility; wedge resection; cauterization; demedullation; drilling; pregnancy; hyperinsulinemia.

To cite this article:

Sosnova EA, Gracheva TS. Results of surgical treatment of polycystic ovarian syndrome in women of reproductive age. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):105–111. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-105-111

Received: 22.02.2023

Accepted: 26.03.2023

Published: 25.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бесплодие — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Это связано с его широким распространением, неуклонным ростом и влиянием не только на медицинскую, но и на социальную и экономическую сферы деятельности государства [1].

Весомый вклад в проблему бесплодия вносит синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Его считают причиной более чем половины (56,2%) всех случаев эндокринного бесплодия, а в структуре причин бесплодного брака на СПКЯ приходится 20–22% [2–5]. Его распространённость в популяции достигает 8–13% [5].

Морфологические описания, соответствующие поликистозным яичникам, встречаются в литературе с 1721 года и сделаны итальянским врачом Антонио Валлиснери [цит. по: 6]. В разных странах, а также в России, появляются работы с описанием увеличенных в размерах, со множественными кистами яичников у женщин, страдающих олиго- и аменореей, а также об эффективности хирургических методов лечения таких пациенток.

Как самостоятельный диагноз СПКЯ впервые упоминается в литературе с 1935 года, когда И. Штейн и М. Левенталь опубликовали сообщение о применении клиновидной резекции яичников в лечении бесплодия у женщин с симптомокомплексом, включающим аменорею, гирсутизм и увеличенные кистозно-изменённые яичники.

Алгоритм лечения женщин с СПКЯ включает несколько этапов: снижение массы тела при ожирении, коррекцию гормональных показателей, при необходимости применение препаратов, повышающих чувствительность к инсулину (метформин), а также в качестве терапии первой линии для стимуляции овуляции применение кломифена цитрата; при неэффективности показано проведение терапии второй линии — индукции овуляции гонадотропинами или же лапароскопические операции. Внедрение в клиническую практику эндоскопической хирургии открыло новые перспективы хирургического лечения больных с СПКЯ [7].

Цель данного исследования — определение эффективности хирургического лечения яичников в восстановлении репродуктивной функции у женщин с СПКЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали клиническую трактовку специалистами диагноза СПКЯ на примере 121 пациентки, поступившей в стационары Москвы для хирургического лечения. Исходно диагноз «СПКЯ» был поставлен на этапе амбулаторного обследования пациенток. Таким образом, в исследование включили 121 женщину репродуктивного возраста с входящим диагнозом СПКЯ при исключении прочих факторов бесплодия. Критерии отбора: входящий

диагноз для госпитализации — «СПКЯ», исключение трубно-перитонеального фактора бесплодия и мужского фактора бесплодия.

Основными жалобами пациенток были: отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни более одного года без применения контрацепции ($n=108$, или 89,2%), нарушения менструального цикла ($n=60$, или 49,5%) и признаки гиперандрогении, проявляющейся акне, гирсутизмом, ростом тёмных пушковых и/или стержневых волос на лице, околососковой области, белой линии живота, внутренней поверхности бёдер ($n=34$, или 28%).

До оперативного вмешательства на яичниках по поводу СПКЯ всем пациенткам проводили дополнительное обследование, включающее сбор анамнеза (особенности менструальной и генеративной функции), изучение антропометрических показателей — массы тела и роста; на основании этих параметров вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, оценивали клинические признаки гиперандрогении (акне, избыточный рост волос на теле и лице, степень гирсутизма) и определяли гормональный профиль для выявления биохимической гиперандрогении (уровень свободного тестостерона). Кроме того, у всех пациенток определяли уровень глюкозы и инсулина в плазме крови.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза также проводили всем пациенткам ($n=121$), включённым в исследование. При этом у всех пациенток ультразвуковая картина соответствовала диагнозу СПКЯ.

Ультразвуковыми критериями СПКЯ согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Синдром поликистозных яичников» (2021) являлись: при использовании трансвагинальных датчиков 8 МГц — наличие 20 и более фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике и/или увеличение объёма любого яичника до 10 см³ и более (при отсутствии жёлтого тела, кист или доминантных фолликулов).

На основании полученных результатов обследования пациенткам выставили диагноз «СПКЯ», после чего женщин направили в стационар для хирургического лечения.

Всем обследованным ($n=121$) после получения информированного добровольного согласия на участие в исследовании выполнено хирургическое вмешательство. Интраоперационно у всех пациенток проводили забор материала для гистологического исследования.

Пациенток направили на лечение в гинекологические хирургические стационары — городскую клиническую больницу (54 женщины), научно-исследовательский центр (48 женщин) и коммерческую клинику (19 женщин).

В дальнейшем проследили отдалённые результаты хирургического лечения. После выполненной операции предусматривался 3-месячный период ожидания восстановления нормального ритма менструаций и наступления спонтанной беременности. При оценке результатов лечения анализировали частоту наступления беременности после выполненной операции — в течение 1 года и после года.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA Base с применением параметрических и непараметрических методов. Рассчитывали средние арифметические, стандартные отклонения, медианы и процентиля показателей. Доверительные границы к среднему арифметическому рассчитывали на основании распределения Стьюдента. Точные 95% доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различия частот в группах — при помощи критерия χ^2 .

Ввиду того, что некоторые исследуемые показатели имели распределения, значительно отличающиеся от нормального, использовались также непараметрические критерии Манна–Уитни (U) и Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические проявления СПКЯ чрезвычайно разнообразны и зависят от возраста, наличия метаболических нарушений и ожирения. Для типичной пациентки с СПКЯ характерно нарушение менструальной и репродуктивной функции в сочетании с избыточной массой тела и ростом волос на теле, появлением угревой сыпи на участках, где хорошо развиты сальные железы — носогубный треугольник, лоб, передняя область груди. Основными жалобами пациенток, включённых в наше исследование, были нарушения менструального цикла — суммарно 49,5% пациенток, и бесплодие (первичное бесплодие установлено более чем у половины женщин — у 81 (66,9%) пациентки, вторичное — у 27 (22,3%). Критерием диагностики нерегулярного менструального цикла у женщин репродуктивного периода следует считать продолжительность цикла более 35 дней или менее 9 менструальных циклов в год (табл. 1) [8, 9].

Нарушение жирового обмена (ИМТ более 25 кг/м²) выявили не менее чем у 47% больных. Ожирение оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию, оно ассоциировано с прекращением овуляции, самопроизвольным прерыванием беременности, гестационным сахарным диабетом (СД) и преэклампсией, а также может быть причиной неэффективности лечения бесплодия при СПКЯ [10]. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину в среднем на 50% выявляется при СПКЯ в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции, носит универсальный характер и присущ данной патологии независимо от наличия и степени выраженности ожирения. Степень нарушения жирового обмена и возраст определяют только выраженность инсулинорезистентности.

Резистентность к инсулину клеток печени, жировой и мышечной ткани приводит к компенсаторному увеличению продукции инсулина в поджелудочной железе и запуску множества дисметаболических нарушений углеводного и липидного обмена [8]. При этом гиперинсулинемия

увеличивает выработку андрогенов в яичниках и надпочечниках, усугубляя клинические проявления гиперандрогении и гормональные нарушения при СПКЯ. Таким образом, ожирение можно рассматривать как внешний и управляемый фактор риска формирования поликистоза яичников [9]. Клинические признаки инсулинорезистентности — чёрный акантоз, наблюдались у 6 (4,95%) пациенток; биохимические, такие как гиперандрогения — у 6 (4,95%), гиперинсулинемия — у 6 (4,95%), концентрация глюкозы выше 5,8 ммоль/л — у 11 (9,1%) пациенток.

Признаки гиперандрогении: клинические (гирсутизм) — наблюдались у 61 (50,4%) пациентки, биохимические — повышенный уровень свободного тестостерона от 2,85 до 3,01 пг/мл — у 3 (2,47%) пациенток, от 3,01 до 3,64 пг/мл — у 6 (4,95%).

Таблица 1. Клиническая симптоматика, наблюдавшаяся у пациенток, включённых в исследование

Table 1. Clinical symptoms observed in patients included in the study

Показатели	Число пациенток (n=121)	
	абс.	%
Нарушения менструальной функции	60	49,5
Бесплодие		
1 степень	81	66,9
2 степень	27	22,3
Итого...	108	89,2
Беременности в анамнезе	31	25,6
Роды (паритет)	18	14,9
Аборты	6	4,95
ИМТ, кг/м ² :		
норма (18,5–24,9)	64	53
избыточная масса тела (25,0–29,9)	29	24
ожирение (выше 30)	28	23
Клинические проявления гиперандрогении	61	50,4
Чёрный акантоз	6	4,95
Уровень свободного тестостерона, пг/мл:		
норма – до 2,85	112	92,5
от 2,85 до 3,01	3	2,47
от 3,01 до 3,64	6	4,95
Глюкоза крови выше 5,8 ммоль/л	11	9,1
Инсулин, мкЕд/мл:		
норма (от 2,6 до 24,9)	115	95
выше 25	6	4,95

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Note. ИМТ — body mass index.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии женщинам выполнили хирургическое лечение. Хирургические методики лечения направлены на уменьшение объёма лютеиновой ткани — утолщённой капсулы и/или увеличенного тела яичника. В результате продукция андрогенов уменьшается, гормональный фон женщины нормализуется, и она становится способной зачать и выносить ребёнка. Современная медицина отдаёт предпочтение лапароскопическим методикам выполнения операций при поликистозе — без полостных разрезов брюшной полости, доступом через микроразрезы [10, 11].

Пациенткам выполнили следующие операции: клиновидную резекцию яичников — 4 (3%) женщинам, электрокаутеризацию яичников — 55 (45%), дреллинг яичников — 37 (31%), демедуляцию яичников — 28 (23%). У 3 пациенток было выполнено одновременно два типа хирургического вмешательства.

Интраоперационно у всех пациенток взяли гистологический материал. Проанализировано гистологическое заключение у женщин репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ после хирургического лечения ($n=121$). После первичного анализа клинический диагноз СПКЯ не был подтверждён гистологическим исследованием у 78 (64%) пациенток, а гистологические заключения «СПКЯ» или «нельзя исключить СПКЯ» получены только для 43 (36%) женщин. Повторный пересмотр гистологического материала от 43 женщин с условно подтверждённым морфологическим диагнозом СПКЯ позволил нам выделить две группы пациенток: 1-ю группу ($n=6$, или 14%), с типичной гистологической картиной СПКЯ, и 2-ю группу ($n=37$, или 86%) — с так называемыми СПКЯ-подобными состояниями. В гистологическом описании препаратов пациенток с СПКЯ-подобными состояниями отсутствовали типичные признаки СПКЯ. Гистологическая картина была представлена фолликулярными кистами без эпителиальной выстилки, гиперплазией, склерозом и фиброзом стромы, многочисленными склерозированными сосудами, белым телом, кистой без эпителиальной выстилки, жёлтым телом с кровоизлиянием, дистрофически изменёнными гранулёзными клетками, многочисленными фолликулами разной степени зрелости.

Оценку восстановления репродуктивной функции у пациенток проводили по факту наступления беременности. Согласно результатам исследования, создаётся впечатление о высокой результативности оперативного лечения СПКЯ. Данные анкетирования выявили удовлетворённость результатами хирургического вмешательства 74% женщин. Из общего числа пациенток ($n=121$) беременность после операции наступила у 108 (89%) женщин, не наступила у 13 (11%); по срокам: до года — у 47 (39%), более года — у 61 (50%); из них после ЭКО: суммарно — у 48 (39,6%) пациенток, ЭКО, 1–2 попытки — у 37 (32%), ЭКО, более 3-х попыток — у 11 (9%). СПКЯ подтвердился у 6 (14%) пациенток, из них самопроизвольная беременность после лечения наступила у 5, или 83% (в первый

год у 4, более года — у 1). Эти пациентки имели клинические и биохимические признаки гиперандрогении плюс клинические и биохимические признаки инсулинорезистентности. СПКЯ-подобные состояния диагностированы у 37 (86%) женщин. Беременность наступила у 33 (89%) из них; самопроизвольная беременность — у 10 (27%), в течение года — у 4, более года — у 6. Беременность после ЭКО — у 23 (62%), из них: ЭКО, 1–2 попытки — у 20 (54,1%), более 3-х попыток — у 3 (8,1%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ совпадений клинического диагноза СПКЯ и его морфофункциональных проявлений позволил обнаружить выраженные различия между пациентками с истинным СПКЯ и СПКЯ-подобными состояниями. Клинические и УЗ-критерии СПКЯ не всегда позволяют правильно трактовать имеющиеся проявления. По-видимому, в окончательную трактовку диагноза СПКЯ целесообразно по возможности включать морфологическое исследование биоптатов яичников, что позволит существенно снизить частоту неоправданных хирургических вмешательств. Хирургические методы лечения пациенток с СПКЯ являются самостоятельным этапом лечения этого гинекологического и метаболически отягощённого заболевания. Данный метод имеет свои показания и противопоказания, разные виды, которые подбирают для конкретной ситуации. Требуется определённая подготовка пациентки (например, снижение массы тела, контроль уровня глюкозы в крови, анализ гиперинсулинемии, компенсация артериальной гипертензии) с целью увеличения эффективности проводимой операции.

Появление новых международных алгоритмов лечения и расширение терапевтических возможностей обусловили существенные изменения в современной стратегии терапии СПКЯ. Понимание реальной эффективности ранее известных препаратов и адекватное использование новых методов лечения, а также новых лекарственных средств позволят добиться максимального эффекта в восстановлении фертильности у пациенток с СПКЯ и не допустить (отсрочить) развития кардиальных и метаболических осложнений этого заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Т.С. Грачёвой и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 17.12.2021 г. № 23-21).

Ethics approval. The study was carried out within the framework dissertation work of T.S. Gracheva and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the LEC Protocol No. 23-21 dated 12/17/2021).

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the publication of medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артифексов С.Б., Зачевило Е.Н., Зачевило А.В., Сергеев С.Ю., Седышева И.В. Особенности современной демографической ситуации в России // Материалы XVII ежегодной международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»; Сентябрь 6–8, 2007; Казань. Режим доступа: Teziss_XVII_2007_pages.pdf Дата обращения: 25.03.2023.
2. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. Москва : Медицинское информационное агентство, 2005.
3. Sirmans S.M., Pate K.A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome // *Clin Epidemiol.* 2013. Vol. 6. P. 1–13. doi: 10.2147/CLEP.S37559
4. Drosdzol-Cop A., Sidło-Stawowy A., Sajdak D., Skrzypulec-Plinta V. Diagnosing polycystic ovary syndrome in adolescent girls // *Ginekol Pol.* 2014. Vol. 85, N. 2. P. 145–148. doi: 10.17772/gp/1705
5. Siristatidis Ch.C., Maheshwari A., Vaidakis D., Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 11, N. 11. P. CD006606. doi: 10.1002/14651858.CD006606.pub4
6. Balen A.H., Conway G.S., Homburg R., Legro R.S. Polycystic Ovary Syndrome. A Guide to Clinical Management. CRC Press, 2005. 230 p. doi: 10.3109/9780203506158
7. Позднякова Т.И., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. Т. 3, № 1. С. 80–85.
8. Klein D.A., Paradise S.L., Reeder R.M. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management // *Am Fam Physician.* 2019. Vol. 100, N. 1. P. 39–48.
9. Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management // *Hum Reprod Update.* 2003. Vol. 9, N. 5. P. 493–504. doi: 10.1093/humupd/dmg038
10. Можейко Л.Ф., Лобачевская О.С., Романчук Ж.В., и др. Современные методы лечения бесплодия при СПКЯ // Охрана материнства и детства. 2014. № 1 (23). С. 104–106.
11. Шепелькевич А.П., Барсуков А.Н., Мантачик М.В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников // Лечебное дело. 2014. № 2 (36). С. 21–26.

REFERENCES

1. Artifeksov SB, Zachepilo EN, Zachepilo AV, Sergeev SYu, Sedysheva IV. Features of the current demographic situation in Russia // Proceedings of the XVII Annual International Conference of the Russian Association of Human Reproduction «Reproduktivnye tekhnologii segodnya i zavtra»; 2007 Sept 6–8; Kazan. Available from: Teziss_XVII_2007_pages.pdf (In Russ).
2. Kulakov VI, Leonov BV, Kuz'michev LN, editors. *Treatment of female and male infertility. Assisted reproductive technologies.* Moscow: Medical Information Agency; 2005. (In Russ).
3. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1–13. doi: 10.2147/CLEP.S37559
4. Drosdzol-Cop A, Sidło-Stawowy A, Sajdak D, Skrzypulec-Plinta V. Diagnosing polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Ginekol Pol.* 2014;85(2):145–148. doi: 10.17772/gp/1705
5. Siristatidis ChC, Maheshwari A, Vaidakis D, Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD006606. doi: 10.1002/14651858.CD006606.pub4
6. Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. *Polycystic Ovary Syndrome. A Guide to Clinical Management.* CRC Press; 2005. 230 p. doi: 10.3109/9780203506158
7. Pozdnyakova TI, Serova OF, Zarochentseva NV. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya besplodiya u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2004;3(1):80–85. (In Russ).
8. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(1):39–48.
9. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update.* 2003;9(5):493–504. doi: 10.1093/humupd/dmg038
10. Mozheiko LF, Lobachevskaya OS, Romanchuk JV, et al. Modern methods of infertility treatment in patients with PCOS. *Maternity and Child Welfare.* 2014;(1):104–106. (In Russ).
11. Shepel'kevich AP, Barsukov AN, Mantachik MV. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu sindroma polikistoznykh yaichnikov. *Lechebnoe delo.* 2014;(2):21–26. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Соснова Елена Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Грачева Татьяна Сергеевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5102-5310>;
e-mail: gracheva_91@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Elena A. Sosnova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 119991, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2, build. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Tat'yana S. Gracheva, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5102-5310>;
e-mail: gracheva_91@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-113-122>

Лапароскопический способ коррекции сочетанных форм генитального пролапса

Д.В. Брюнин, Ю.В. Чушков, А.Н. Пяткина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Значимость пролапса тазовых органов определяется не только отсутствием тенденции к снижению частоты и тяжести данной патологии, но и стабильно большим числом рецидивов, отмечаемым у каждой третьей оперированной женщины. Согласно мнению большинства авторов, хирургическая коррекция занимает основное место в лечении генитального пролапса. В связи с этим очень важен поиск эффективной и безопасной методики хирургического лечения данной патологии.

В настоящее время получили широкое распространение различные виды малоинвазивных хирургических вмешательств, выполняемых лапароскопическим доступом, что позволяет снизить риск повреждения тканей или смежных органов, а также риск возможного интраоперационного кровотечения и число возможных осложнений.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность лапароскопических методик коррекции генитального пролапса.

Материалы и методы. В исследование включили 12 пациенток с пролапсом тазовых органов II–IV степени по классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System), которым мы провели хирургическую коррекцию комбинированным лапароскопическим доступом. Критерием включения в исследование стало наличие у пациенток пролапса, в том числе рецидивирующих форм. На амбулаторном этапе у пациенток проведён сбор анамнеза, оценены жалобы и степень пролапса тазовых органов. Диагноз «генитальный пролапс» устанавливали на основании истории заболевания, клинических данных и дополнительных методов обследования.

Результаты. При данном методе хирургического вмешательства мы избежали интраоперационного кровотечения, снизили число возможных послеоперационных осложнений и предотвратили рецидив заболевания. Критерии, по которым мы оценивали проведённое нами оперативное вмешательство: улучшение анатомии тазового дна, разрешение симптомов, уровень удовлетворённости пациентки результатами лечения, оценка качества жизни, снижение риска развития рецидива осложнений.

Мы постарались исключить развитие MESH-ассоциированных осложнений путём отсутствия контакта синтетического имплантируемого материала со слизистой влагалища.

Заключение. При помощи лапароскопического доступа удалось снизить сроки пребывания пациенток в стационаре и достигнуть лучшего косметического эффекта (по сравнению с абдоминальным доступом). Создание комплексной системы, включающей оценку анатомического результата, функционального состояния тазового дна и уровня жизни пациентки, может стать наиболее объективным инструментом для оценки успешности лечения генитального пролапса хирургическим способом.

Ключевые слова: генитальный пролапс; лапароскопия; комбинированный лапароскопический доступ; сетчатые материалы; хирургическое лечение генитального пролапса; лапароскопическая сакровагинопексия; лапароскопическая пектопексия; лапароскопическая пектовагинопексия.

Как цитировать:

Брюнин Д.В., Чушков Ю.В., Пяткина А.Н. Лапароскопический способ коррекции сочетанных форм генитального пролапса // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 113–122. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-113-122

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-113-122>

Laparoscopic correction of combined forms of genital prolapse

Dmitriy V. Bryunin, Yuriy V. Chushkov, Alina N. Pyatkina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The significance of pelvic organ prolapse is determined by the absence of a downward trend in its frequency and severity and by the steadily high number of recurrences in every third woman who underwent surgery. According to most authors, surgical correction is the primary treatment for genital prolapse. Therefore, the search for an effective and safe surgical treatment of this pathology is important. Currently, various minimally invasive surgical interventions have been performed via laparoscopic access, which reduces the risk of tissue or adjacent organ damage, possible intraoperative bleeding, and potential complications.

AIM: This study aimed to assess the efficiency and safety of laparoscopic techniques for the correction of genital prolapse.

MATERIALS AND METHODS: The study included 12 patients with pelvic organ prolapse quantification system grades II–IV who underwent surgical correction using a combined laparoscopic approach. The inclusion criterion was the presence of prolapse, including recurrent forms. At the outpatient stage, the patients' medical history was collected, and complaints, and degree of pelvic organ prolapse were assessed. Genital prolapse was diagnosed based on medical history, clinical data, and additional methods of examination.

RESULTS: With this surgical intervention technique, intraoperative bleeding was avoided, the number of possible post-operative complications was reduced, and disease recurrence was prevented. The criteria for assessing the surgical intervention included improvement of the pelvic floor anatomy, elimination of symptoms, patient's satisfaction with treatment results and quality of life, and reduced risk of recurrence of complications. Mesh-associated complications were excluded by avoiding contact of the synthetic implanted material with the vaginal mucosa.

CONCLUSIONS: Through laparoscopic access, the length of hospital stay was reduced, and compared with abdominal access, a better cosmetic effect was achieved. A comprehensive system considering the assessment of the anatomical outcome, functional status of the pelvic floor, and patient's quality of life may become the most objective tool to evaluate the success of surgical treatment of genital prolapse.

Keywords: genital prolapse; laparoscopy; combined laparoscopic access; mesh materials; surgical treatment of genital prolapse; laparoscopic sacroovaginopexy; laparoscopic pectopexy; laparoscopic pectovaginopexy.

To cite this article:

Bryunin DV, Chushkov YuV, Pyatkina AN. Laparoscopic correction of combined forms of genital prolapse. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):113–122. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-113-122

ВВЕДЕНИЕ

Пролапс тазовых органов — одна из актуальных проблем гинекологии. Значимость её определяется не только отсутствием тенденции к снижению частоты и тяжести данной патологии, но и стабильно большим числом рецидивов, отмечаемым у каждой третьей оперированной женщины (Краснопольский В.А., 1992; Адамян Л.В., 2000). Частота пролапса гениталий согласно данным мировой статистики составляет до 60% в зависимости от экономического и социального уровня развития стран [1]. В странах Европы этим заболеванием страдают 30,8% женщин. В среднем около одной девятой части женщин пожилого и старческого возраста вынуждены переносить операцию по поводу генитального пролапса, причем в 30% случаев в течение нескольких лет происходит рецидив, заставляющий пациенток вновь обращаться к врачу [2]. На долю пролапса гениталий в структуре гинекологических заболеваний в России приходится 28,0–38,9%, а в структуре показаний к плановому хирургическому лечению он занимает третье место после доброкачественных опухолей и эндометриоза [3]. При профилактическом осмотре у 26% женщин старше 45 лет обнаруживают генитальный пролапс II–III степени, у пациенток старше 50 лет генитальный пролапс встречается в 57% случаев [4]. С развитием патологического процесса развиваются и функциональные нарушения, которые впоследствии вызывают не только физические и моральные страдания больных, но и могут привести к частичной или полной нетрудоспособности [5].

Хирургическая коррекция занимает основополагающее место в лечении генитального пролапса тазовых органов согласно мнению большинства авторов [6]. Современные принципы хирургического лечения генитального пролапса заключаются в восстановлении правильных топографо-анатомических взаимоотношений при помощи синтетического имплантируемого материала [7], с учётом уровня поражения поддерживающих структур, для нормализации функций органов, вовлечённых в патологический процесс. В настоящее время сложно выделить самую эффективную и безопасную методику оперативного лечения, в связи с чем поиск хирургических методик является актуальным [8]. В свете вышеизложенного поиск оптимальных, безопасных, эффективных, воспроизводимых хирургических методик для лечения сочетанных форм генитального пролапса очень важен.

На сегодняшний день наряду с традиционными методами оперативного вмешательства, осуществляемыми влагалищным доступом, получили широкое распространение различные виды малоинвазивных хирургических вмешательств, выполняемых лапароскопическим доступом. Лапароскопический доступ позволяет максимально точно оценить характер и распространение патологического процесса, снизить риск повреждения тканей или смежных органов, а также риск возможного интраоперационного

кровотечения и контролировать возможные интраоперационные осложнения. При лапароскопическом доступе техника хирургического вмешательства позволяет хирургу оперировать в бессосудистой зоне, при этом значительно снижается объём интраоперационной кровопотери и риск развития гематом в раннем послеоперационном периоде, также исключается образование трофических осложнений ввиду отсутствия нарушения иннервации слизистой влагалища. Лапароскопический доступ по сравнению с абдоминальным снижает сроки пребывания пациентки в стационаре и способствует достижению лучшего косметического эффекта [9].

В данный момент среди операций с лапароскопическим доступом наибольшее распространение получила сакровагинопексия (сакрокольпопексия) [10, 11]. Достоинством этой операции является восстановление физиологической оси влагалища при сохранении её длины [12, 13]. При данном виде коррекции пролапса тазовых органов проводится продольная фиксация синтетического имплантируемого материала с его установкой в ректовагинальное и пузырно-влагалищное пространство для формирования конструкции из лоскутов с дальнейшей фиксацией к поперечной пресакральной связке. Данный способ обладает преимуществами при устранении апикального, заднего и частично переднего пролапса тазовых органов по сравнению с другими лапароскопическими методиками коррекции генитального пролапса.

К возможным недостаткам сакровагинопексии относятся технические сложности доступа к передней продольной связке на уровне мыса крестца у женщин с ожирением, при наличии спаечного процесса в брюшной полости, а также при изменённой анатомии малого таза. При фиксации лоскутов из синтетического имплантируемого материала к мысу крестца высока вероятность развития люмбосакрального синдрома при повреждении надкостницы в момент фиксации имплантата к крестцу, возможно, с формированием сакроилеита [14]. При этом повышается вероятность отрыва фиксируемого синтетического имплантируемого лоскута с возникновением рецидива.

Для коррекции изолированных форм пролапса тазовых органов [15], например центрального, рекомендована методика лапароскопической пектопексии. При данном виде коррекции генитального пролапса к куполу влагалища или куполу шейки матки фиксируют синтетический имплантируемый материал в поперечном направлении к гребенчатым связкам с обеих сторон. Данный способ хирургического вмешательства имеет преимущества, так как гребенчатые связки являются безопасной зоной и не имеют «конфликтных ситуаций» со смежными органами и магистральными сосудами, а также крупным нервным сплетением. Однако данный способ не позволяет корректировать случаи заднего и частично переднего пролапса тазовых органов. Обе вышеуказанные методики можно выполнить только после гистерэктомии, для формирования точки фиксации и более

эргономичного расположения синтетического имплантируемого материала, а также профилактики возможных гиперпластических процессов в органах малого таза.

На основании изложенного можно сделать вывод о важности оценки безопасности и эффективности лапароскопической операции при генитальном пролапсе.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность лапароскопических методик коррекции генитального пролапса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в гинекологическом отделении Университетской клинической больницы № 2 с 2018 по 2022 год. В исследование включили 12 пациенток с пролапсом тазовых органов II–IV степени по классификации POP-Q, которым провели хирургическую коррекцию лапароскопическим доступом (11 пациенток с неполным выпадением матки и 1 пациентка с неполным выпадением культи влагалища, состояние после гистерэктомии).

В наше исследование вошли пациентки в возрасте от 45 до 72 лет, средний возраст пациенток составил $60,3 \pm 5,4$ года.

Критерием включения в исследование стало наличие у пациенток пролапса, в том числе рецидивирующих форм.

Критериями исключения были: отказ от участия в исследовании, противопоказания к хирургическому лечению, злокачественные новообразования женских половых органов и подтвержденные онкологические заболевания, терминальная стадия хронических заболеваний, острая фаза и обострение хронических инфекционных заболеваний.

Пациенток могли исключать из исследования на любом этапе его проведения вследствие наличия общесоматических сопутствующих хронических заболеваний в фазе декомпенсации.

На амбулаторном этапе у пациенток проведен сбор анамнеза, оценены жалобы и степень пролапса тазовых органов.

Диагноз «генитальный пролапс» устанавливали на основании истории заболевания, клинических данных и дополнительных методов обследования [16]. При объективном обследовании оценивали тип телосложения, массу тела, рост, состояние кожных покровов, определяли индекс массы тела. Затем определяли факторы риска развития данной патологии и влияние симптоматических заболеваний на качество жизни, социальный статус и условия труда [17]. Всех пациенток проконсультировали смежные специалисты в зависимости от сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Пациенткам проводили бимануальное гинекологическое обследование в покое и при натуживании

(проба Вальсальвы) для определения формы и степени опущения внутренних половых органов и их отношения ко входу во влагалище. Выполняли ректальное обследование для определения степени опущения задней стенки влагалища и дифференцировки ректоцеле от энтероцеле. Результаты индивидуального влагалищного исследования оценивали по международной классификации пролапса тазовых органов POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System) [18].

Дооперационное обследование проводили согласно стандартам оказания медицинской помощи, с определением ключевых позиций лабораторных исследований. Проводили ультразвуковое исследование органов малого таза для верификации отделов тазового дна, которые вовлечены в пролапс тазовых органов, и оценки сопутствующей патологии [19] на аппарате Voluson P8 ("General Electric", США), снабженном трансвагинальным и конвексным датчиками. Во время исследования наблюдали за движением органов малого таза при натуживании пациентки, в покое и при сжатии промежности. По результатам комплексного обследования пациенток было рекомендовано произвести хирургическую коррекцию генитального пролапса. У всех пациенток, которым назначено лечение заявленным способом, получали информированное согласие на проведение операции и установку имплантатов. В ходе нашего исследования с учетом имеющейся экстрагенитальной и гинекологической патологии мы составили план, включающий предоперационную подготовку, метод хирургического лечения и ведение послеоперационного периода.

Исследование проведено в рамках диссертации А.Н. Пяткиной и согласовано с Локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК № 06-21 от 07.04.2021).

По результатам опроса длительность течения заболевания у пациенток варьировала от 5 до 10 лет и более. Анализ данных опроса женщин по опросникам качества жизни позволил систематизировать проявления пролапса тазовых органов и жалобы пациенток [20]. Данные, отражающие характер жалоб пациенток с пролапсом тазовых органов, представлены в таблице 1.

Среди жалоб, отмеченных у пациенток, можно выделить следующие: тянущие боли в нижних отделах живота во время манифестации заболевания, дискомфорт, ощущение инородного тела во влагалище и в области промежности; диспареуния; недержание мочи при напряжении; аноректальная дисфункция и др.

Анализ данных измерений, полученных по результатам влагалищного исследования, согласно классификации POP-Q, позволил нам систематизировать данные и выделить преобладающую степень пролапса тазовых органов у каждой из пациенток (табл. 2).

Наибольшее число женщин (7, или 58,3%) имели III степень пролапса тазовых органов, второе место занимала II степень пролапса тазовых органов (3, или 25,0%), и у 2 (16,7%) женщин была IV степень пролапса.

Таблица 1. Жалобы пациенток с пролапсом тазовых органов до лечения ($n=12$)**Table 1.** Complaints of patients with pelvic organ prolapse before treatment ($n=12$)

Характер жалоб пациенток	Число пациенток с жалобами	
	абс.	%
Тянущие боли в нижних отделах живота	7	58,3
Дискомфорт, ощущение инородного тела во влагалище	9	75
Недержание мочи при напряжении	1	8,3
Странгурия	1	8,3
Ишурия	1	8,3
Аноректальная дисфункция	1	8,3

Таблица 2. Распределение пациенток по степени пролапса тазовых органов ($n=12$)**Table 2.** Distribution of patients by degree of pelvic organ prolapsed ($n=12$)

Степень пролапса гениталий (POP-Q)	Число пациенток	
	абс.	%
II	3	25,0
III	7	58,3
IV	2	16,7

Оперативные вмешательства проводили с помощью хирургической эндоскопической системы фирмы “Karl Storz”. Синтетический имплантируемый материал — Gynecare Gynemesh*Ps и Norabsorbable Prolene Soft Mesh.

За полчаса до начала операции пациенткам проводили предоперационную антибиотикопрофилактику и профилактику венозных тромбоэмболических осложнений с использованием компрессионного трикотажа для вен нижних конечностей.

Хирургическая техника

Все операции проводили под общей анестезией (комбинированным эндотрахеальным наркозом). У всех 12 пациенток применили комбинированный подход в хирургической коррекции генитального пролапса лапароскопическим доступом с продольно-поперечной фиксацией синтетических имплантатов — комбинированную пектовагинопексию.

Пациенток укладывали на операционном столе на спину в нижнюю литотомную позицию с максимально разведёнными ногами, согнутыми в коленных суставах и уложенными на универсальные подколеники. В мочевого пузырь устанавливали трансуретрально постоянный мочевого катетер Folley 12–16 French с раздуваемой манжетой. Обработывали операционное поле (передняя

брюшная стенка, наружные половые органы и влагалище) раствором антисептика.

Операционная бригада располагалась традиционно: хирург становился слева от пациентки, первый ассистент управлял лапароскопом и стоял справа от пациентки, второй ассистент располагался между ног пациентки с обеспечением промежностного доступа.

В асептических условиях через параумбиликальный прокол иглой Вереща типично накладывали пневмоперитонеум (CO_2 4,5 л), после чего устанавливали центральный троакар 10 мм с внутренним просветом. Мы использовали жёсткую оптическую систему 0°. Пациентку переводили в положение Тренделенбурга 30–35° и проводили осмотр брюшной полости и органов малого таза. С целью улучшения экспозиции органов малого таза фиксировали сигмовидную кишку к левой боковой стенке таза.

Вскрывали брюшину позади маточного пространства на 1 см от шейки матки; частично острым, частично тупым путём производили диссекцию ректовагинального пространства до мышц, поднимающих задний проход, и их верхних пучков (*mm. Iliococcygeus*, подвздошно-копчиковые мышцы). Параллельно осуществляли мобилизацию прямой кишки с выборкой ректоцеле. Далее проводили гистерэктомию традиционным методом с удалением матки с придатками/маточными трубами.

Вдоль культи круглых связок матки паравезикально вскрывали листки брюшины к подвздошно-обтураторной области справа и слева. С обеих сторон выделяли нисходящие ветви лонных костей до гребенчатых связок. Визуализировались анатомические ориентиры с обеих сторон — гребенчатые связки и наружные подвздошные сосуды (*arteria* и *vena femoralis*).

Для всех пациенток группы технический результат обеспечивался за счёт комбинированной фиксации купола влагалища или культи шейки матки двумя синтетическими имплантатами к естественным физиологическим поддерживающим элементам малого таза.

Первый имплантат продольной формы с выступами крепили продольно широким основанием в ректовагинальное пространство (рис. 1), с фиксацией отдельными швами нерассасывающейся нитью к пучкам мышц, поднимающих задний проход с обеих сторон (рис. 2), а узким проксимальным основанием к культе влагалища или шейки матки.

Второй, поперечный имплантат в виде ленты 4×15 см фиксировали центральной частью также к культе влагалища или шейки матки, а концами к гребенчатым связкам отдельными швами нерассасывающейся нитью (рис. 3, 4). Причём для обеспечения нормального физиологического положения культи влагалища или шейки матки перед этапом закрепления концов ленты второго имплантата ассистент хирурга трансвагинально фиксировал купол влагалища или шейку матки путём проталкивания в апикальном направлении.

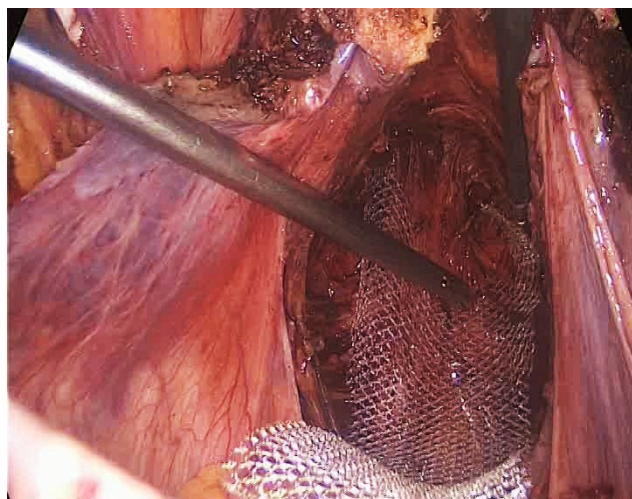


Рис. 1. Первый имплантат продольной формы с выступами располагают продольно широким основанием в ректовагинальное пространство.

Fig. 1. The first longitudinal-shaped implant with protrusions is placed longitudinally with a wide base into the rectovaginal space.

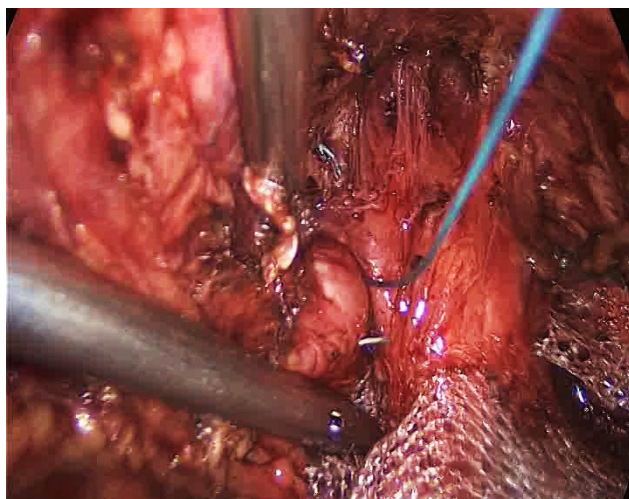


Рис. 2. Фиксируют первый имплантат отдельными швами нерассасывающейся нитью к пучкам мышц, поднимающих задний проход, с обеих сторон.

Fig. 2. The first implant is fixed with separate sutures with a non-absorbable thread to the bundles of muscles that raise the anus on both sides.

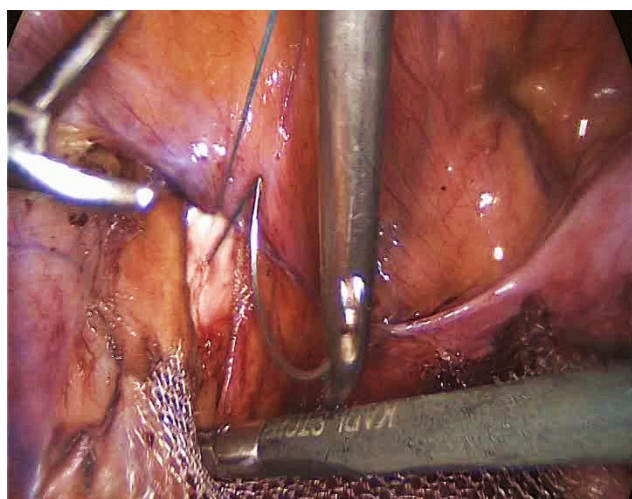


Рис. 3. Второй, поперечный имплантат фиксируют концами к гребенчатым связкам отдельными швами нерассасывающейся нитью.

Fig. 3. The second transverse implant is fixed with the ends to the comb ligaments by separate sutures with a non-absorbable thread.

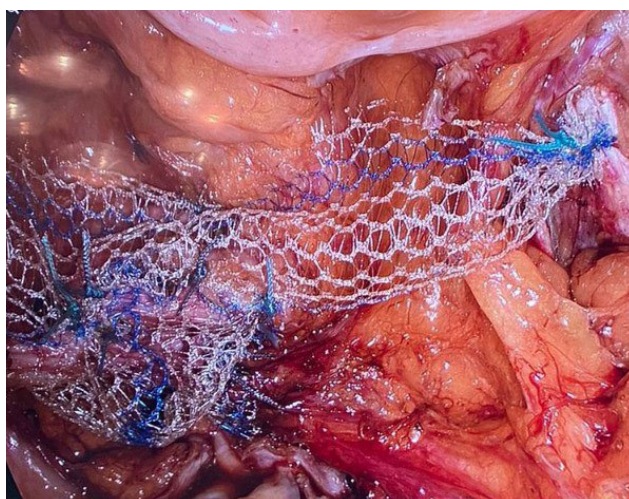


Рис. 4. Фиксируют поперечный имплантат центральной частью также к культе влагалища или шейки матки, а концами к гребенчатым связкам отдельными швами нерассасывающейся нитью.

Fig. 4. The transverse implant is fixed with the central part also to the stump of the vagina or cervix, and the ends to the comb ligaments with separate sutures with a non-absorbable thread.

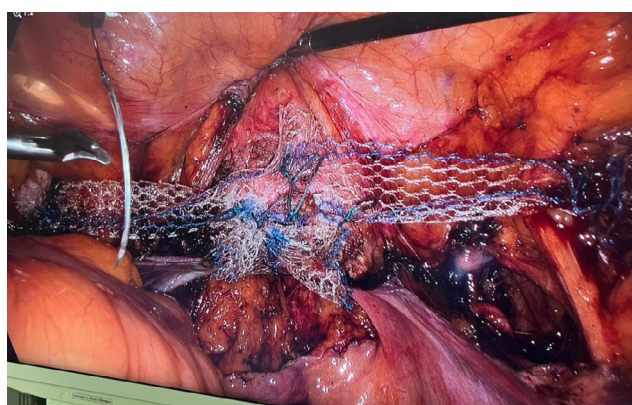


Рис. 5. Конструкция из соединённых имплантатов, с фиксацией в центральной области, образует надёжную структуру, а каждый из них выполняет свою функцию поддержки органов малого таза, как вдоль (1-й имплантат), в области продольной оси сагиттальной плоскости, так и поперёк (2-й имплантат), в области поперечной оси.

Fig. 5. The design of connected implants, with fixation in the central area, forms a reliable structure, and each of them performs its function of supporting the pelvic organs, both along (1st implant), in the area of the longitudinal axis of the sagittal plane, and across (2nd implant), in the area of the transverse axis.

Обращает на себя внимание техника выполнения операции, а именно конструкция и метод установления имплантатов. Мы показали, что конструкция из имплантатов, соединённых с фиксацией в центральной области, образует надёжную структуру, а каждый из них выполняет свою функцию поддержки органов малого таза, как вдоль (1-й имплантат), в области продольной оси сагиттальной плоскости, так и поперёк (2-й имплантат), в области поперечной оси (рис. 5). Такие действия хирурга и предлагаемая фиксация имплантатов способствуют предупреждению их смещения, скручивания и сморщивания, что повышает эффективность поддерживающего аппарата малого таза, обуславливает улучшение результата операции по ликвидации пролапса и обеспечивает долговременность лечебного эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая продолжительность операции составила от 120 до 180 мин в зависимости от объёма оперативного вмешательства и сопутствующей экстрагенитальной патологии. Послеоперационная кровопотеря составила около 50–100 мл. Интраоперационных осложнений не отмечено.

В раннем послеоперационном периоде пациентки получали курс антибактериальной, анальгетической и антикоагулянтной, инфузионной и противовоспалительной терапии. Пациенток активизировали в присутствии врача, и нагрузку они перенесли адекватно в первые сутки после операции. Послеоперационный период в среднем составил 6 ± 2 сут.

Наше исследование подтвердило, что генитальный пролапс относится к заболеваниям, ухудшающим качество жизни женщин. Собранные данные об их физическом и психическом благополучии, социальной и сексуальной активности свидетельствуют об улучшении качества жизни пациенток в послеоперационном периоде.

Перед выпиской всем пациенткам рекомендовано соблюдение лечебно-охранительного режима, диеты

и режима питания, ограничение физической нагрузки, ношение компрессионного трикотажа в течение месяца, а также дальнейшее проведение противовоспалительной терапии, осмотр гинеколога, УЗИ органов малого таза через месяц.

Контрольный осмотр при амбулаторном наблюдении за пациентками проводили через 1 и 6 мес после операции. Во время каждого из осмотров изучали жалобы больных, проводили бимануальное гинекологическое обследование в покое и при натуживании для определения формы и степени опущения внутренних половых органов (проба Вальсальвы), а также УЗИ органов малого таза.

По итогам оперативного лечения нами проведён анализ анатомической эффективности лечения в течение 6 месяцев (табл. 3), различия всех показателей до и после операции достоверны ($p < 0,05$).

Проведён анализ функциональных результатов лечения при помощи опросников качества жизни: PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory-20), PFIQ-7 (Floor Impact Questionnaire-7), FSEI (The Female Sctual Function Index). По результатам мы оценили характер жалоб и сексуальных расстройств: после хирургического вмешательства прослеживалось достоверное снижение количества баллов ($p < 0,05$).

Данные ультразвуковых параметров, а также отсутствие mesh-ассоциированных осложнений за время наблюдения, в том числе интраоперационных, свидетельствовали об эффективности разработанного хирургического способа лечения (табл. 4).

Предлагаемый способ лечения пациенток с генитальным пролапсом, обеспечивающий их быструю активацию и надёжную реабилитацию, имеет не только медицинское, но и социальное значение — он улучшает здоровье и качество жизни пациенток.

В исследуемой группе на контрольные осмотры через 1 и 6 месяцев пришли все пациентки. Необходимо отметить, что первичные жалобы пациенток на чувство инородного тела во влагалище после лечения

Таблица 3. Анатомическая эффективность хирургического лечения пациенток с пролапсом тазовых органов (POP-Q)

Table 3. Anatomical effectiveness of surgical treatment of patients with pelvic organ prolapsed (POP-Q)

Показатель	Значения показателей до и после операции, см ($n=12$)		
	до операции	через 1 мес п/о	через 6 мес п/о
Aa	$0,3 \pm 1,23$	$-2,8 \pm 0,5$	$-2,7 \pm 0,5$
Ba	$0,4 \pm 1,03$	$-2,7 \pm 0,5$	$-2,6 \pm 0,5$
Ap	$-2,3 \pm 0,3$	$-2,9 \pm 0,4$	$-2,8 \pm 0,4$
Bp	$-2,4 \pm 0,4$	$-2,8 \pm 0,4$	$-2,7 \pm 0,4$
TVL	$-8,3 \pm 0,2$	$-8,93 \pm 0,36$	$-8,74 \pm 0,47$

Примечание. Aa и Ba — дистальная и проксимальная части передней стенки влагалища; Ap и Bp — дистальная и проксимальная части задней стенки влагалища; TVL — общая длина влагалища.

Note. Aa and Ba are the distal and proximal parts of the anterior vaginal wall; Ap and Bp are the distal and proximal parts of the posterior vaginal wall; TVL is the total length of the vagina.

Таблица 4. Данные трансперинеального ультразвукового исследования органов малого таза, мм
Table 4. Data of transperineal ultrasound examination of pelvic organs, mm

Показатель	Результаты ультразвуковых методов исследования (n=12)		
	до операции	через 1 мес	через 6 мес
Высота сухожильного центра промежности	8,7±0,32	12,0±0,36	11,0±0,64
Толщина <i>m. puborectalis</i>	6,3±0,37	11,0±0,27	10,0±0,58
Диастаз <i>m. bulbocavernosus</i> (медиальных пучков леваторов)	16,3±0,86	0,0	0,0
Ширина <i>m. bulbocavernosus</i> (мышечных пучков ножек леватора)	9,12±0,32	14,3±0,28	13,2±0,73

Примечание. Различия всех показателей до и после операции достоверны ($p < 0,05$).
Note. Differences in all indicators before and after surgery are significant ($p < 0.05$).

отсутствовали. По итогам проведённого лечения у одной из пациенток возникло недержание мочи *de novo*, которое купировалось по прошествии 6 месяцев. Во всех случаях результат проведённого хирургического вмешательства признан положительным. Отмечено значительное улучшение показателей, отражающих состояние центрального компартмента (апикальной формы пролапса тазовых органов), а также передней и задней стенок влагалища.

В течение 6 месяцев амбулаторного наблюдения отмечено удовлетворение пациенток проведённым хирургическим лечением, анатомическими и функциональными результатами у 11 пациенток. Однако 1 пациентке с недостаточной коррекцией цистоцеле рекомендовано проведение повторного, заранее запланированного хирургического вмешательства влагалищным доступом спустя полгода. Наблюдение за пациентками в настоящее время продолжается в динамике с последующей оценкой результата на большей выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате применения комбинированной поперечно-продольной фиксации синтетических имплантатов достигается достоверная коррекция центрального, заднего и частично переднего пролапса. Использование двух точек фиксации снижает риск рецидива заболевания и необходимость повторных хирургических вмешательств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы А.Н. Пяткиной и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 07.04.2021 г. № 06-21).

Ethics approval. The study was carried out within the framework of A.N. Pyatkina's dissertation work and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the LEC Protocol No. 06-21 dated 07/04/2021).

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и использование полученных данных.

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the use of the data obtained.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abhyankar P., Uny I., Semple K., et al. Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study // *BMC Womens Health*. 2019. Vol. 19, N. 1. P. 45. doi: 10.1186/s12905-019-0741-2
2. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., Сашин Б.Е., Блинова М.А. Хирургическое лечение опущения и выпадения влагалища и матки. В сб.: *Оперативная гинекология — хирургические энергии*. Москва : Антидор, 2000. С. 741–760.
3. Лукьянова Д.М., Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Современные молекулярно-генетические и биохимические предикторы генитального пролапса (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2016. Т. 22, № 4. С. 8–12.
4. Гайворонский И.В., Ниаури Д.А., Бессонов Н.Ю., и др. Морфологические особенности строения малого таза как предпосылки к развитию пролапса гениталий // *Человек и его здоровье*. 2018. № 2. С. 86–93. doi:10.21626/vestnik/2018-2/14
5. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. *Оперативная гинекология*. Москва : МЕДпресс-информ, 2017.
6. De Tayrac R., Sentilhes L. Complications of pelvic organ prolapse surgery and methods of prevention // *Int Urogynecol J*. 2013. Vol. 24, N. 11. P. 1859–1872. doi: 10.1007/s00192-013-2177-9
7. Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А., и др. Протезирующая пластика брюшной стенки с применением лёгких и ультралёгких синтетических и титаносодержащих материалов в условиях высокой бактериальной контаминации (экспериментальное исследование) // *Современные технологии в медицине*. 2015. № 4. С. 64–71. doi: 10.17691/stm2015.7.4.08
8. Sung V.W., Rardin C.R., Raker C.A., et al. Porcine subintestinal submucosal graft augmentation for rectocele repair: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol*. 2012. Vol. 119, N. 1. P. 125–133. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823d407e
9. *Перинеология* / под ред. В.Е. Радзинского. Москва : РУДН, 2010. 372 с.
10. Краснополская И.В., Попов А.А., Тюрина С.С. Сравнительный анализ применения трансвагинальной сакроспинальной фиксации и лапароскопической сакрокольпопексии в лечении пациенток с генитальным пролапсом // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. Т. 14, № 5. С. 66.
11. Veit-Rubin N., Dubuisson J.B., Gayet-Ageron A., et al. Patient satisfaction after laparoscopic lateral suspension with mesh for pelvic organ prolapse: outcome report of a continuous series of 417 patients // *Int Urogynecol J*. 2017. Vol. 28, N. 11. P. 1685–1693. doi: 10.1007/s00192-017-3327-2
12. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. N. 4. P. CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub5
13. Granese R., Candiani M., Perino A., et al. Laparoscopic sacrocolpopexy in the treatment of vaginal vault prolapse: 8 years experience // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009. Vol. 146, N. 2. P. 227–231. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.06.013
14. Попов А.А., Мананикова Т.Н., Рамазанов М.Р., и др. Лапароскопическая сакрокольпопексия и операция Prolift в хирургии генитального пролапса // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009. Т. LVIII, № 5. С. М39–М40.
15. Васин П.В., Филимонов В.Б., Васина И.В. Генитальный пролапс: современные аспекты оперативного лечения (обзор литературы) // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017. № 1. С. 104–115.
16. Крот И.Ф., Захаренкова Т.Н. Этиопатогенетические аспекты пролапса тазовых органов. Оптимизация хирургического лечения // *Проблемы здоровья и экологии*. 2013. № 1. С. 16–22.
17. Dietz H.P. Pelvic floor ultrasound in prolapse: what's in it for the surgeon? // *Int Urogynecol J*. 2011. Vol. 22, N. 10. P. 1221–1232. doi: 10.1007/s00192-011-1459-3
18. Gyhagen M., Bullarbo M., Nielsen T.F., Milsom I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery // *Br J Obstet Gynaecol*. 2013;120(2):152–160. doi: 10.1111/1471-0528.12020
19. Коршунов М.Ю. Пролапс тазовых органов у женщин: персонализированный подход к диагностике, хирургической коррекции и оценке результатов лечения : дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2017. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/prolaps-tazovykh-organov-u-zhenshchin-personalizirovannyi-podkhod-k-dagnostike-khirurgicheskoy-korrekcii-i-ocenke-rezultatov-lecheniya>
20. Коршунов М.Ю., Сазыкина Е.И. Опросник ПЖ-КЖ — валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008. Т. 57, № 3. С. 86–93.

REFERENCES

1. Abhyankar P., Uny I., Semple K., et al. Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):45. doi: 10.1186/s12905-019-0741-2
2. Kulakov VI, Adamyan LV, Mynbaev OA, Sashin BE, Blinova MA. Khirurgicheskoye lecheniye opushcheniya i vypadeniya vlagalishcha i matki. In: Kulakov VI, Adamyan LV, Mynbaev OA, editors. *Operativnaya ginekologiya — khirurgicheskiye energii*. Moscow: Antidor; 2000. P:741–760. (In Russ).
3. Lukyanova DM, Smolnova TYu, Adamyan LV. Modern molecular genetic and biochemical predictors of genital prolapse (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(4):812. (In Russ). doi: 10.17116/repro20162248-12
4. Gaivoronsky IV, Niauri DA, Bessonov NYu, et al. Morphological features of the small pelvis structure, as prerequisites for developing genital prolapse. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2018;(2):86–93. (In Russ). doi: 10.21626/vestnik/2018-2/14
5. Krasnopol'skiy VI, Buyanova SN, Shchukina NA, Popov AA. *Operative gynecology*. Moscow: MEDpress-inform; 2017. (In Russ).
6. De Tayrac R, Sentilhes L. Complications of pelvic organ prolapse surgery and methods of prevention. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1859–1872. doi: 10.1007/s00192-013-2177-9
7. Parshikov VV, Mironov AA, Anikina EA, et al. Prosthetic repair of the abdominal wall using light and ultra-light synthetic and titan-containing materials in high bacterial contamination (experi-

mental study). *Modern Technologies in Medicine*. 2015;(4):64–71. doi: 10.17691/stm2015.7.4.08

8. Sung VW, Rardin CR, Raker CA, et al. Porcine subintestinal submucosal graft augmentation for rectocele repair: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):125–133. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823d407e

9. Radzinskiy VE, ed. *Perineology*. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2010. 372 p. (In Russ).

10. Krasnopol'skaia IV, Popov AA, Tiurina SS, et al. Analysis of transvaginal sacrospinous fixation versus laparoscopic sacrocolpopexy used in the treatment of patients with genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(5):6670. (In Russ).

11. Veit-Rubin N, Dubuisson JB, Gayet-Ageron A, et al. Patient satisfaction after laparoscopic lateral suspension with mesh for pelvic organ prolapse: outcome report of a continuous series of 417 patients. *Int Urogynecol J*. 2017;28(11):1685–1693. doi: 10.1007/s00192-017-3327-2

12. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub5

13. Granese R, Candiani M, Perino A, et al. Laparoscopic sacrocolpopexy in the treatment of vaginal vault prolapse: 8 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):227–231. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.06.013

14. Popov AA, Manannikova TN, Ramazanov MR, et al. Laparoskopicheskaya sakrokol'popexiya i operatsiya Prolift v khirurgii genital'nogo prolapsa *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;LVIII(5):M39–M40. (In Russ).

15. Vasin RV, Filimonov VB, Vasina IV. Genital prolapse: contemporary aspects of surgical treatment (literature review). *Experimental and Clinical Urology*. 2017;(1):104–115. (In Russ).

16. Krot IF, Zakharenkova TN. Ethnopathogenetic aspects of pelvic organ prolapse. Optimization of surgical treatment. *Problems of Health and Ecology*. 2013;(1):16–22. (In Russ).

17. Dietz HP. Pelvic floor ultrasound in prolapse: what's in it for the surgeon? *Int Urogynecol J*. 2011;22(10):1221–1232. doi: 10.1007/s00192-011-1459-3

18. Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, Milsom I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 2013;120(2):152–160. doi: 10.1111/1471-0528.12020

19. Korshunov MYu. *Prolaps tazovykh organov u zhenshchin: personalizirovannyi podkhod k diagnostike, khirurgicheskoi korrektsii i otsenke rezul'tatov lecheniya* [dissertation]. Saint Petersburg; 2017. Available from: <https://www.disscat.com/content/prolaps-tazovykh-organov-u-zhenshchin-personalizirovannyi-podkhod-k-diagnostike-khirurgicheskoy-korrekcii-i-otsenke-rezultatov-lecheniya> [dissertation]. Saint Petersburg; 2017. Available from: <https://www.disscat.com/content/prolaps-tazovykh-organov-u-zhenshchin-personalizirovannyi-podkhod-k-diagnostike-khirurgicheskoy-korrekcii-i-otsenke-rezultatov-lecheniya> (In Russ).

20. Korshunov MYu, Sazykina EI. PD-QL questionnaire — validated instrument for symptoms and quality of life assessment in patients with pelvic organ prolapsed. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2008;57(3):86–93. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Пяткина Алина Николаевна**, аспирант;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4260-9661>;
e-mail: patkinaalina@gmail.com

Брюнин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>;
e-mail: bryun777@mail.ru

Чушков Юрий Васильевич, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8125-1829>;
e-mail: obstetrics-gynecology@list.ru

AUTHORS' INFO

***Alina N. Pyatkina**, post-graduate student;
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4260-9661>;
e-mail: patkinaalina@gmail.com

Dmitrii V. Bryunin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>;
e-mail: bryun777@mail.ru

Yurii V. Chushkov, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8125-1829>;
e-mail: obstetrics-gynecology@list.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132>

Цервикальный канцерогенез, ассоциированный с приёмом комбинированных оральных контрацептивов: есть ли взаимосвязь?

Л.А. Ключкина¹, Е.А. Соснова¹, А.А. Ищенко², М.М. Давыдов¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;² Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Рак шейки матки — одна из ведущих локализаций рака у женщин репродуктивного возраста. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии онкологических заболеваний известна давно и не вызывает сомнений. Однако ввиду широко распространённого применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) учёные активно изучают возможные механизмы взаимосвязи половых стероидов и вируса папилломы человека (ВПЧ) с точки зрения риска развития рака шейки матки (РШМ).

Цель работы — оценить риск развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с учётом приёма КОК различной длительности.

Материалы и методы. В исследование включили 411 пациенток репродуктивного возраста, проходивших лечение в Центре гинекологии и репродуктивных технологий НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и в отделении онкогинекологии Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализированных в период с января 2015 по декабрь 2021 года. Всех пациенток разделили на две группы: в основную группу включили 291 пациентку с верифицированным РШМ, в группу контроля вошли 120 пациенток без онкологической патологии.

Результаты. Пациентки с РШМ достоверно чаще принимали КОК (56, или 19,2%), чем пациентки в группе контроля (11, или 6,5%; $p=0,018$), у пациенток с РШМ также отмечен достоверно более длительный приём препаратов ($p=0,011$).

В группе пациенток с РШМ достоверно чаще выявлена избыточная масса тела (52 пациентки, или 17,9%), чем в контрольной группе (8, или 4,7%; $p=0,003$), и ожирение II степени (11, или 3,8% против 0; $p=0,03$), соответственно. Результат многофакторного анализа показал, что приём КОК оказывает отрицательное влияние на риск развития РШМ ($p=0,018$; odds ratio (OR) 1,230; ДИ 1,064–1,423). По результатам ROC-анализа установлено, что приём КОК обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РШМ ($AUC=0,742$); чувствительность этого предиктора составляет 74,07%, специфичность 72,73%. Оценка влияния длительности приёма КОК на риск развития РШМ показала, что приём КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с более высоким риском развития онкологии шейки матки ($p=0,010$; OR 1,68; ДИ 1,1–2,5).

Заключение. Назначение КОК у ВПЧ-положительных пациенток требует персонифицированного подхода с целью учёта этиологических факторов рака шейки матки и снижения возможных канцерогенных рисков.

Ключевые слова: рак шейки матки; вирус папилломы человека; комбинированные оральные контрацептивы (КОК); эндогенный эстрадиол.

Как цитировать:

Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Цервикальный канцерогенез, ассоциированный с приёмом комбинированных оральных контрацептивов: есть ли взаимосвязь? // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 123–132.

doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132>

Cervical carcinogenesis associated with the use of combined oral contraceptives: is there a relationship?

Lidiya A. Klyukina¹, Elena A. Sosnova¹, Anton A. Ishchenko², Mikhail M. Davydov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

² Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Cervical cancer is one of the leading cancers in women of reproductive age. The etiological role of the human papillomavirus (HPV) in cancer development is long known and undisputed. However, owing to the widespread use of combined oral contraceptives (COCs), scientists actively investigate possible mechanisms of interrelation between sex steroids and HPV in terms of cervical cancer risk.

AIM: This study aimed to assess the risk of cervical cancer in women of reproductive age, depending on the use of COCs for different durations.

MATERIALS AND METHODS: The study included 411 patients of reproductive age who were treated at the Center for Gynecology and Reproductive Technologies of the Russian Ministry of Health and the Department of Oncogynecology at the University Clinical Hospital No. 4 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University between January 2015 and December 2021. All patients were divided into two groups. The study group included 291 patients with verified cervical cancer, and the control group included 120 patients without cancer.

RESULTS: The study group was significantly more likely to take COCs (56, or 19.2%) than the control group (11, or 6.5%; $p=0.018$). In addition, the study group had significantly longer treatment durations ($p=0.011$). Overweight ($n=52$, or 17.9%) and grade II obesity ($n=11$, or 3.8%, vs. 0; $p=0.03$) were significantly more common in the study group than in the control group ($n=8$, or 4.7%; $p=0.003$). The result of the multivariate analysis showed that taking COCs negatively affect cervical cancer development ($p=0.018$; odds ratio (OR) 1.230; CI 1.064–1.423). The receiver operating characteristic analysis revealed that the use of COCs has a high predictive value for determining the risk of cervical cancer (area under the curve, AUC=0.742); the sensitivity and specificity of this predictor were 74.07% and 72.73%, respectively. In the assessment on the effect of duration of COC use on the risk of cervical cancer, the results showed that total use of COCs for over 7 years was associated with a higher risk of cervical cancer development ($p=0.010$; OR 1.68; CI 1.1–2.5).

CONCLUSIONS: Prescribing COCs in patients with HPV infection requires a personalized approach to consider etiologic factors of cervical cancer and reduce possible carcinogenic risks.

Keywords: cervical cancer; human papillomavirus; combined oral contraceptives; endogenous estradiol.

To cite this article:

Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA, Davydov MM. Cervical carcinogenesis associated with the use of combined oral contraceptives: is there a relationship? *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):123–132. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-123-132

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) по-прежнему остаётся проблемой мирового масштаба, несмотря на совершенствование методов скрининга и профилактики. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC) в 2020 году в мире зарегистрировано 604 127 новых случаев РШМ. Данная локализация рака является ведущей у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на то, что доказана основная этиологическая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии РШМ, выделяют и такие ко-факторы, как иммуносупрессия (особенно ВИЧ), курение, инфекции, передающиеся половым путём, и приём комбинированных оральных контрацептивов (КОК). IARC классифицирует 12 штаммов ВПЧ как канцерогены 1-й группы в развитии РШМ, наряду с КОК, приём которых ассоциирован не только с риском развития преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки, но также раком печени и раком молочной железы [1, 2].

Косвенные доказательства возможной взаимосвязи приёма КОК и риска развития РШМ получены из эпидемиологических исследований, которые показали, что приём КОК повышает риск развития РШМ у женщин с ВПЧ-положительным статусом [3]. В настоящее время существует широкий выбор КОК, но все они состоят из прогестагенного и эстрогенного компонентов. Как эстрогены, так и прогестагены могут регулировать рост и размножение клеток, и вполне вероятно, что это пролиферативное влияние может способствовать канцерогенезу в восприимчивых тканях шейки матки.

Детально изучив результаты проведённых в последние годы работ, мы сформулировали цель нашего исследования, которая заключалась в оценке риска развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с учётом приёма КОК различной длительности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 411 пациенток репродуктивного возраста, проходивших лечение в Центре гинекологии и репродуктивных технологий НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и в отделении онкогинекологии Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализированных в период с января 2015 по декабрь 2021 года. Все пациентки были разделены на две группы: в основную группу включили 291 пациентку с верифицированным раком шейки матки, в группу контроля вошли 120 пациенток без онкологической патологии. У всех пациенток выполняли диагностику ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материалом для исследования служили соскобы эпителия цервикального канала для цитологического исследования. Соскобы эпителия цервикального канала для ПЦР-анализа собирали дакреновыми

щёточками в пробирки типа Эппендорф объёмом 1,5 мл с транспортной средой. Все послеоперационные препараты удалённых тканей доставляли в патологоанатомическое отделение с лабораторией иммуногистохимических исследований НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России для последующего проведения гистологического исследования с целью верификации диагноза и иммуногистохимического исследования.

Определение стадии РШМ проводили на основании классификации FIGO (2019) и международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2016) [4].

Критерии включения женщин в основную группу: репродуктивный возраст, гистологически верифицированный рак шейки матки. Критерии включения женщин в группу контроля: репродуктивный возраст, отсутствие рака шейки матки в анамнезе и на момент проведения исследования. Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 48 лет, беременность, наличие гормонозависимых заболеваний женских половых органов, отказ женщины от участия в исследовании, указание на использование внутриматочной системы «Мирена».

Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Ключиной, и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21). Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию полученных данных.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа данных исследования использовалось программное обеспечение SPSS Statistics 23.0. Достоверность нормальности распределения показателей определяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормальности распределения параметра определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего. В противном варианте определяли квартильный интервал (25-й, 50-й и 75-й процентиля). Цифровые результаты описывали с помощью средней арифметической M и её среднеквадратического отклонения $\pm \sigma$. Оценку корреляционных взаимосвязей проводили с помощью методов Спирмана и Пирсона.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия χ^2 . Достоверным считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. С целью определения влияния приёма гормональных препаратов на развитие событий применяли многофакторный регрессионный логистический анализ. ROC-анализ

проводили для оценки чувствительности и специфичности маркера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток в основной группе составил $41,55 \pm 9,94$ года, в группе контроля $42,09 \pm 9,17$ года. В исследуемых группах проводилось изучение клинических и клинико-морфологических данных пациенток (табл. 1).

По данным соматического анамнеза обращают на себя внимание достоверные различия между изучаемыми группами по индексу массы тела — ИМТ ($p=0,001$). У пациенток основной группы достоверно чаще встречалась избыточная масса тела (у 52, или 17,9%), чем в контрольной

группе (у 8, или 6,7%; $p=0,003$), и ожирение II степени (у 11, или 3,8% против 0, или 0%, соответственно; $p=0,031$).

Пациентки изучаемых групп характеризовались достоверными различиями по репродуктивному анамнезу. Паритет пациенток в исследуемых группах достоверно различался ($p=0,036$). Достоверные различия между группами также выявлены при изучении фактора предраковых изменений шейки матки по данным анамнеза. Достоверно чаще дисплазия шейки матки средней и тяжёлой степени встречалась в основной группе — у 16 (5,5%) пациенток, чем в группе контроля — у 1, или 0,8% ($p=0,031$).

В основной группе 127 (43,6%) случаев рака шейки матки были ассоциированы с персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток в изучаемых группах

Table 1. Clinical characteristics of patients in the study groups

Показатели	Основная группа, абс. (%)	Группа контроля, абс. (%)	<i>p</i>
Число пациенток	291 (100%)	120 (100%)	—
Возраст, годы	$41,55 \pm 9,94$	$42,09 \pm 9,17$	0,334
ВПЧ 16 типа (ПЦР)	61 (21%)	7 (5,8%)	<0,001
ВПЧ 18 типа (ПЦР)	24 (8,2%)	5 (4,2%)	0,142
ВПЧ 31 типа (ПЦР)	17 (5,8%)	5 (4,2%)	0,493
ВПЧ 39 типа (ПЦР)	15 (5,2%)	5 (4,2%)	0,672
ВПЧ 52 типа (ПЦР)	10 (3,4%)	5 (4,2%)	0,720
Tis	57 (19,6%)	—	—
T1a	33 (11,3%)	—	—
T1a1	37 (12,7%)	—	—
T1a2	23 (7,9%)	—	—
T1b	15 (5,2%)	—	—
T1b1	27 (9,3%)	—	—
T1b2	23 (7,9%)	—	—
T2a	24 (8,2%)	—	—
T2a1	16 (5,5%)	—	—
T2a2	11 (3,8%)	—	—
T2b	17 (5,8%)	—	—
T3a	5 (1,7%)	—	—
T3b	4 (1,4%)	—	—
Плоскоклеточный рак	287 (98,6%)	—	—
Аденокарцинома	4 (1,4%)	—	—
G1 (высокая дифференцировка)	254 (87,3%)	—	—
G2 (умеренная дифференцировка)	31 (10,7%)	—	—
G3 (низкая дифференцировка)	4 (1,4%)	—	—
Наследственность отягощена	9 (3,1%)	3 (2,5%)	0,746

Окончание табл. 1

End of the Table 1

Показатели	Основная группа, абс. (%)	Группа контроля, абс. (%)	p
Возраст менархе своевременный	290 (99,7%)	119 (99,2%)	0,517
Регулярность цикла	285 (97,9%)	116 (96,7%)	0,447
Бесплодие	6 (2,1%)	2 (1,7%)	0,792
Беременность, Ме [Q25–Q75]	2,56 [1; 4]	2,81 [2; 4]	0,106
Роды, Ме [Q25–Q75]	1,26 [1; 2]	1,45 [1; 2]	0,036
Аборты, Ме [Q25–Q75]	1,31 [0; 2]	1,35 [0; 2]	0,657
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	23,98 [20,4; 26,1]	22,44 [19,65; 24,3]	0,001
Избыточная масса тела, число пациенток	52 (17,9%)	8 (6,7%)	0,003
Ожирение I степени	19 (6,5%)	4 (3,3%)	0,201
Ожирение II степени	11 (3,8%)	0 (0%)	0,031
Ожирение III степени	1 (0,3%)	0 (0%)	0,521
Эрозия шейки матки	19 (6,5%)	10 (8,3%)	0,517
Лейкоплакия шейки матки	12 (4,1%)	5 (4,2%)	0,984
Разрывы шейки матки в родах	24 (8,2%)	8 (6,7%)	0,587
Дисплазия шейки матки лёгкой степени	13 (4,5%)	3 (2,5%)	0,349
Дисплазия шейки матки средней и тяжёлой степени	16 (5,5%)	1 (0,8%)	0,031
Вирус простого герпеса 1 и 2 типа	10 (3,4%)	3 (2,5%)	0,622
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3 (1%)	1 (0,8%)	0,853
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2 (0,7%)	0 (0%)	0,363
<i>Chlamydia trachomatis</i>	12 (4,1%)	4 (3,3%)	0,707
<i>Mycoplasma genitalium</i>	4 (1,4%)	3 (2,5%)	0,423
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	4 (1,4%)	0 (0%)	0,197
Бронхиальная астма	5 (1,7%)	2 (1,7%)	0,971
Дислипидемия	5 (1,7%)	3 (2,5%)	0,602
Патология печени	4 (1,4%)	2 (1,7%)	0,823
Патология почек	6 (2,1%)	4 (3,3%)	0,447
Жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ)	7 (2,4%)	4 (3,3%)	0,597
Хронический гастрит	16 (5,5%)	4 (3,3%)	0,354
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	6 (2,1%)	2 (1,7%)	0,792
Язвенная болезнь желудка	4 (1,4%)	0 (0%)	0,197
Патология щитовидной железы	7 (2,4%)	5 (4,2%)	0,336
Сахарный диабет	4 (1,4%)	1 (0,8%)	0,649
Гипертоническая болезнь	9 (3,1%)	5 (4,2%)	0,586

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека; ПЦР — полимеразная цепная реакция; Ме — среднее значение; Q25, Q75 — 25-й и 75-й квартили; Tis, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T2a, T2a1, T2a2, T2b, T3a, T3b — стадии рака шейки матки; G1, G2, G3 — показатели степени дифференцировки опухоли.

Note. ВПЧ — human papillomavirus; ПЦР — polymerase chain reaction; Me — average value; Q25, Q75 — 25th and 75th quartiles; Tis, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T2a, T2a1, T2a2, T2b, T3a, T3b — stages of cervical cancer; G1, G2, G3 — indicators of the degree of differentiation of the tumor.

В зависимости от статуса ВПЧ пациенток с верифицированным РШМ и пациенток группы контроля разделили на тех, кто принимал КОК (41 пациентка), и не принимавших КОК (36 пациенток) (рис. 1).

В группе пациенток, которые принимали КОК, РШМ верифицирован у 29 (70,7%) пациенток, у 12 (29,2%) пациенток РШМ по данным гистологического исследования верифицирован не был, разница статистически достоверна ($p=0,049$). В группе пациенток, не принимавших КОК, РШМ развился у 8 (22,2%) пациенток, у 28 (77,7%) пациенток по данным гистологического исследования РШМ не обнаружен.

В основной группе пациенток ($n=291$) гормональные препараты — КОК принимали 56 (19,2%) пациенток, а в группе контроля ($n=120$) КОК принимали 11 (9,2%) пациенток ($p=0,018$), то есть приём КОК достоверно чаще отмечали в группе пациенток с РШМ. В группе пациенток, принимавших КОК, все пациентки принимали низкодозированные препараты, которые содержат не более 30–35 мкг эстрадиола/сут.

У пациенток основной группы также достоверно выявлен более длительный приём гормональных препаратов — $3,04 \pm 0,42$ года против $1,24 \pm 0,25$ года в контрольной группе ($p=0,011$).

В таблице 2 представлены клинико-морфологические особенности пациенток с верифицированным РШМ, принимавших КОК.

С целью оценки влияния приёма КОК на риск развития РШМ проведён многофакторный анализ, в ходе которого выявлено, что приём КОК оказывает отрицательное влияние, увеличивая риск развития РШМ ($p=0,018$; ОР 1,230; ДИ 1,064–1,423), а также влияет на развитие стадии T1b1 ($p=0,009$).

Для оценки чувствительности и специфичности маркера проведён ROC-анализ, по результатам которого установлено, что приём КОК обладает высокой прогностической значимостью для определения риска развития РШМ ($AUC=0,742$); чувствительность этого предиктора составляет 74,07%, специфичность 72,73% (рис. 2).

Оценка влияния длительности приёма КОК на риск развития РШМ позволяет сделать вывод, что приём КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с более высоким риском развития онкологии шейки матки ($p=0,010$; ОР 1,68; ДИ 1,1–2,5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основная этиологическая роль в развитии РШМ принадлежит ВПЧ, в частности ВПЧ 16-го и 18-го типов. Стойкая персистенция данных типов ВПЧ ассоциирована с развитием инвазивных форм РШМ в 70% случаев [5]. По данным литературы в 90% случаев плоскоклеточный тип РШМ является ВПЧ-позитивным, в то время как аденокарцинома шейки матки ВПЧ-позитивна в 86% случаев [6]. По результатам нашего исследования

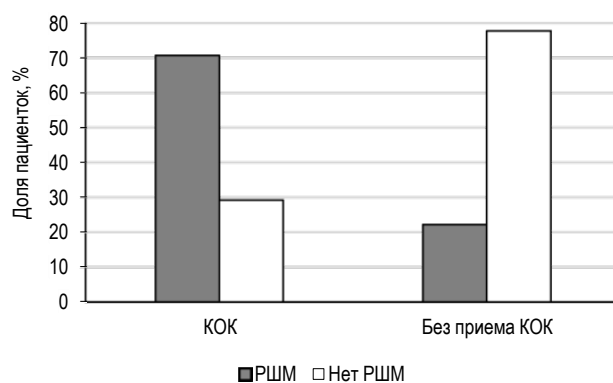


Рис. 1. Пациентки исследуемых групп с положительным статусом ВПЧ-инфекции, принимавшие и не принимавшие комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

РШМ — рак шейки матки.

Fig. 1. Patients of the study groups with a positive HPV infection status who took and did not take combined oral contraceptives (КОК).

РШМ — cervical cancer.

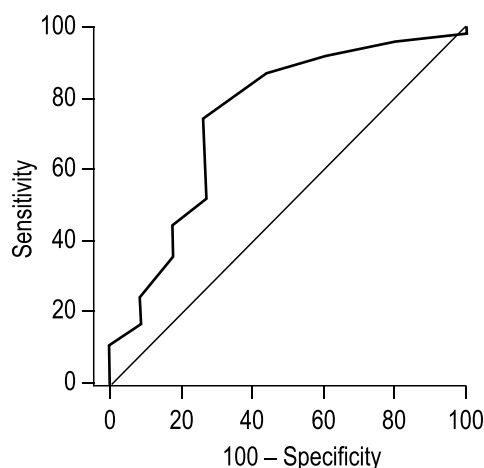


Рис. 2. ROC-кривая риска развития рака шейки матки при приёме комбинированных оральных контрацептивов.

Fig. 2. ROC-risk curve for cervical cancer when taking combined oral contraceptives.

43,6% случаев РШМ ассоциировано с персистенцией ВПЧ, при этом 16-й тип встречался у 48%, 18 тип — у 8,2%.

С учётом ведущей роли ВПЧ-инфекции при развитии РШМ, интересными представляются результаты о влиянии приёма КОК на риск инфицирования ВПЧ и вирусную прогрессию. Учёные выдвигают несколько гипотез о возможном взаимовлиянии данных факторов на риск развития РШМ. Во-первых, при приёме КОК увеличивается вероятность инфицирования ВПЧ ввиду особенностей полового поведения. Во-вторых, эпителий шейки матки является гормонозависимым по отношению к эстрогенам и прогестерону и КОК могут способствовать биологической уязвимости шейки матки [7]. Так, в нескольких работах сообщается, что приём КОК в течение 1 года уже приводит к увеличению размеров эктопии шейки матки,

Таблица 2. Клинико-морфологические особенности пациенток с верифицированным раком шейки матки, принимавших КОК**Table 2.** Clinical and morphological features of patients with verified cervical cancer who took COC

Клинико-морфологические особенности	Основная группа (n=291), абс. (%)	Из них принимавшие КОК (n=56), абс. (%)
Возраст, годы	41,55±9,94	—
ВПЧ 16 типа (ПЦР)	61 (21%)	20 (36%)
ВПЧ 18 типа (ПЦР)	24 (8,2%)	5 (9%)
ВПЧ 31 типа (ПЦР)	17 (5,8%)	6 (10,7%)
ВПЧ 39 типа (ПЦР)	15 (5,2%)	2 (3,6%)
ВПЧ 52 типа (ПЦР)	10 (3,4%)	2 (3,6%)
Tis	57 (19,6%)	7 (12,5%)
T1a	33 (11,3%)	10 (18%)
T1a1	37 (12,7%)	4 (7,1%)
T1a2	23 (7,9%)	6 (10,7%)
T1b	15 (5,2%)	4 (7,1%)
T1b1	27 (9,3%)	12 (21,4%)
T1b2	23 (7,9%)	5 (9%)
T2a	24 (8,2%)	3 (5,3%)
T2a1	16 (5,5%)	2 (3,6%)
T2a2	11 (3,8%)	2 (3,6%)
T2b	17 (5,8%)	1 (1,8%)
T3a	5 (1,7%)	1 (1,8%)
T3b	4 (1,4%)	1 (1,8%)
Плоскоклеточный рак	287 (98,6%)	56 (100%)
Аденокарцинома	4 (1,4%)	—
G1	254 (87,3%)	47 (84%)
G2	31 (10,7%)	8 (14,3%)
G3	4 (1,4%)	1 (1,8%)

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека; ПЦР — полимеразная цепная реакция; Tis, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T2a, T2a1, T2a2, T2b, T3a, T3b — стадии рака шейки матки; G1, G2, G3 — показатели степени дифференцировки опухоли.

Note. ВПЧ — human papillomavirus; ПЦР — polymerase chain reaction; Tis, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T2a, T2a1, T2a2, T2b, T3a, T3b — stages of cervical cancer; G1, G2, G3 — indicators of the degree of differentiation of the tumor.

способствуя тем самым инфицированию эндоцервикальных клеток со скрытыми штаммами ВПЧ-инфекции глубоко в криптах желёз [8, 9].

В-третьих, компоненты КОК способны изменять как метаболическую, так и пролиферативную активность инфицированных клеток шейки матки. R. Samir и соавт.

выявили, что при использовании КОК механизм цервикального канцерогенеза может быть индуцирован сверхпродукцией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и повышением уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10) [10]. При РШМ избыточная экспрессия ЦОГ-2 — плохой прогностический маркер, так как она связана с повышенным риском развития рецидива и метастазирования опухоли [11], поскольку обуславливает подавление апоптоза и усиление инвазии опухоли в лимфатические узлы и параметральную клетчатку [12].

Изучение изменения метаболической активности инфицированных клеток цервикального эпителия под воздействием оральных контрацептивов показало, что один из основных путей малигнизации цервикальных клеток, инфицированных ВПЧ, заключается в том, что вирус модифицирует клеточный метаболизм и клетка приобретает способность обеспечивать конверсию эстрадиола в «агрессивный метаболит» — 16α-гидроксистерон (16α-ОН), который является непосредственным активатором экспрессии онкогена E7, ответственного за злокачественную трансформацию цервикальных клеток [13].

Одним из возможных механизмов развития РШМ может быть синергическое взаимодействие между ВПЧ-инфекцией и экзогенными половыми стероидами, как эстрогенами, так и прогестагенами, которые взаимодействуя с соответствующими рецепторами шейки матки (главным образом это касается рецепторов прогестерона), оказывают влияние на течение ВПЧ-инфекции, а именно, усиливают экспрессию ВПЧ-16 онкобелков E6 и E7, стимулируя деградацию белка-онкосупрессора p53, повышая способность вирусной ДНК трансформировать клетки и индуцировать процесс онкогенной трансформации инфицированных клеток [14, 15].

В нашем исследовании мы получили следующие результаты: РШМ был верифицирован у 29 (70,7%) пациенток с положительным ВПЧ-статусом, принимавших КОК, у 12 (29,2%) пациенток РШМ по данным гистологического исследования не был верифицирован. Эти данные были статистически достоверны ($p=0,049$) и согласуются с результатами исследований других авторов [3, 16].

S. Fischer и соавт. провели первое проспективное исследование влияния половых стероидов на персистенцию высокоонкогенных штаммов ВПЧ [17]. Исследователи выявили, что у женщин с ВПЧ-положительным статусом зафиксирован более высокий уровень утреннего ($p=0,007$; partial $\eta^2=0,221$) и суточного эстрадиола ($p < 0,001$; partial $\eta^2=0,442$) по сравнению с ВПЧ-отрицательными женщинами. В качестве потенциального объяснения предполагается, что эстрадиол может нарушать врождённые и приобретённые иммунные реакции, тем самым способствуя поддержанию высокого уровня высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Действительно, оригинальное исследование у здоровых женщин продемонстрировало, что стимуляция *in vitro* вирусоподобных частиц ВПЧ 16-го типа в сочетании с экзогенным введением эстрадиола

и прогестерона снижали выработку провоспалительных цитокинов при одновременном увеличении противовоспалительных цитокинов и регуляторов транскрипции регуляторных Т-клеток [18].

Доказательства в поддержку этой гипотезы основаны на экспериментах *in vivo* на мышах, трансгенных по онкобелкам E6 и E7, у которых развился рак шейки матки при введении эстрогенов [19]. Таким образом исследователи впервые показали, что эндогенный эстрадиол в совокупности с персистенцией высокоонкогенных штаммов ВПЧ способны увеличивать риск развития РШМ.

Что касается эндогенного эстрадиола, в нашем исследовании установлены достоверные различия между женщинами изучаемых групп по ИМТ ($p=0,001$). У пациенток с верифицированным РШМ достоверно чаще встречались избыточная масса тела (у 52, или 17,9% пациенток), чем в группе здоровых женщин — у 8, или 6,7% ($p=0,003$), и ожирение II степени — у 11 (3,8%) пациенток против 0 ($p=0,031$), соответственно.

Учёные многих стран отмечают, что длительный приём КОК у ВПЧ-положительных женщин представляет особо отрицательный фактор. В недавнем когортном исследовании, проведённом в Дании, изучали почти два миллиона женщин репродуктивного возраста. Повышенный риск РШМ наблюдался у женщин, которые принимали КОК (ОР 1,40; 95% ДИ 1,28–1,53). Авторы отметили, что риск развития РШМ у женщин, принимавших и не принимавших КОК, был сопоставим (анализ проводили как для аденокарциномы, так и для плоскоклеточного РШМ). Этот риск был сильнее выражен при более длительном применении КОК и уменьшался после прекращения его приёма [20].

Аналогичные данные повышения риска развития РШМ получены по результатам метаанализа, в который вошли 24 исследования, включавшие почти 17 000 пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки, и около 36 000 пациенток контрольных групп: риск инвазивного злокачественного новообразования шейки матки был повышен среди постоянных потребителей КОК с длительным периодом использования (ОР ≥ 5 лет использования по сравнению с неиспользованием никогда равен 1,90 (95% ДИ 1,69–2,13). Идентичная модель риска выявлена как для инвазивных форм, так и для преинвазивных форм РШМ, а также носителей ВПЧ высокого риска [21].

Корреляция между длительностью приёма КОК и повышением риска развития РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ, также подтверждена в крупном исследовании J.M. Gierisch и соавт. [22]. J.S. Smith и соавт. установили, что при наличии ВПЧ-инфекции риск РШМ увеличивался через 5 лет приёма КОК с 0,9 до 1,3, а через 10 лет приёма КОК составлял уже 2,5, в сравнении с группой ВПЧ-негативных женщин, где данный риск увеличивался только через 10 лет приёма КОК с 0,9 до 1,3 [23].

В нашем исследовании мы тоже выявили корреляцию между длительностью приёма КОК и риском развития

РШМ. По нашим данным, приём КОК суммарно более 7 лет ассоциирован с более высоким риском развития онкологии шейки матки ($p=0,010$; ОР 1,68; ДИ 1,1–2,5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам исследований по всему миру приём КОК следует рассматривать как фактор риска канцерогенеза шейки матки, особенно при выявлении повышенных уровней эндогенных эстрогенов и персистенции высокоонкогенных штаммов ВПЧ-инфекции. Дальнейшее изучение механизмов формирования рака шейки матки у ВПЧ-положительных женщин, которые принимали КОК, позволит стандартизировать алгоритм обследования женщин перед назначением препаратов данной группы с целью снижения возможных онкологических рисков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Клюкиной и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21).

Ethics approval. The study was carried out within the framework of L.A. Klyukina's dissertation work and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the LEC Protocol No. 03-21 dated February 11, 2021).

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и использование полученных данных.

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the use of the received data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007. Vol. 90. P. 1–636.
2. Schottenfeld D., Fraumeni J.F. Cancer Epidemiology and Prevention. Thun M., Linet M.S., Cerhan J.R., Haiman Ch.A., Schottenfeld D., editors. Oxford : Oxford University Press, 2017.
3. Moodley M., Moodley J., Chetty R., Herrington C.S. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review // Int J Gynecol Cancer. 2003. Vol. 13, N. 2. P. 103–110. doi: 10.1046/j.1525-1438.2003.13030.x
4. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы. Рак шейки матки. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2020. Режим доступа: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/537.pdf?ysclid=lfh6zcuo2e322127604> Дата обращения: 20.03.2023.
5. Chiantore M.V., Mangino G., Iuliano M., et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. Vol. 51. P. 92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009
6. Pirog E.C. Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors // Arch Pathol Lab Med. 2017. Vol. 141, N. 12. P. 1653–1667. doi: 10.5858/arpa.2016-0356-RA
7. Veljkovic M., Veljkovic S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users // Med Pregl. 2010. Vol. 63, N. 9–10. P. 657–661. doi: 10.2298/mpns1010657v
8. Волков В.Г. Гормональная контрацепция и рак шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. Тематический выпуск «Проблемы клинической медицины в аспекте эколого-профессионального риска». 2001. Т. VIII, № 3. С. 96–98.
9. Bright P.L., Turner A.N., Morrison C.S., et al. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment // Contraception. 2011. Vol. 84, N. 5. P. 512–519. doi: 10.1016/j.contraception.2011.02.002
10. Samir R., Asplund A., Tot T., et al. Oral contraceptive and progestin-only use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia // Contraception. 2012. Vol. 85, N. 3. P. 288–293. doi: 10.1016/j.contraception.2011.09.001
11. Young J.L., Jazaeri A.A., Darus C.J., Modesitt S.C. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review // Gynecol Oncol. 2008. Vol. 109, N. 1. P. 140–145. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.008
12. Ryu H.S., Chang K.H., Yang H.W., et al. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion // Gynecol Oncol. 2000. Vol. 76, N. 3. P. 320–325. doi: 10.1006/gy.1999.5690
13. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Consilium Medicum. Гинекология. 2004. Т. 6, № 4. С. 174.
14. Chiantore M.V., Mangino G., Iuliano M., et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. Vol. 51. P. 92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009
15. Ramachandran B. Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis // Endocr Relat Cancer. 2017. Vol. 24, N. 4. P. R99–R108. doi: 10.1530/ERC-16-0571
16. Gadducci A., Barsotti C., Cosio S., Domenici L., Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature // Gynecol Endocrinol. 2011. Vol. 27, N. 8. P. 597–604. doi: 10.3109/09513590.2011.558953
17. Fischer S., Kuebler U., Abbruzzese E., et al. Endogenous oestradiol and progesterone as predictors of oncogenic human papillomavirus (HPV) persistence // BMC Cancer. 2022. Vol. 22, N. 1. P. 145. doi: 10.1186/s12885-022-09247-3
18. Marks M.A., Gravitt P.E., Burk R.D., et al. Progesterone and 17beta-estradiol enhance regulatory responses to human papillomavirus type 16 virus-like particles in peripheral blood mononuclear cells from healthy women // Clin Vaccine Immunol. 2010. Vol. 17, N. 4. P. 609–617. doi: 10.1128/CI.00441-09
19. Hellberg D. Sex Steroids and Cervical Cancer // Anticancer Res. 2012. Vol. 32, N. 8. P. 3045–3054.
20. Iversen L., Fielding Sh., Lidgaard Ø., Hannaford Ph.C. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age // Int J Cancer. 2021. Vol. 149, N. 4. doi: 10.1002/ijc.33585
21. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P., Beral V., Berrington de González A., et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies // Lancet. 2007. Vol. 370(9599). P. 1609–1621. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5
22. Gierisch J.M., Coeytaux R.R., Urrutia R.P., et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22, N. 11. P. 1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298
23. Smith J.S., Green J., Berrington de Gonzalez A., et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review // Lancet (London, Engl). 2003. Vol. 361(9364). P. 1159–1167. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12949-2

REFERENCES

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007;90:1–636.
2. Schottenfeld D, Fraumeni JF. Cancer Epidemiology and Prevention. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman ChA, Schottenfeld D, editors. Oxford: Oxford University Press; 2017.
3. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(2):103–110. doi: 10.1046/j.1525-1438.2003.13030.x
4. Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian society of specialists in the prevention and treatment

of tumors of the reproductive system. *Cervical cancer. Clinical recommendations*. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. Available from: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/537.pdf?ysclid=lfh6zcuo2e322127604> (In Russ).

5. Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication involving extracellular vesicles. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;51:92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009

6. Pirog EC. Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(12):1653–1667. doi: 10.5858/arpa.2016-0356-RA

7. Veljkovic M, Veljkovic S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl*. 2010;63(910):657–661. doi: 10.2298/mpns1010657v

8. Volkov VG. Hormonal contraception and cervical cancer. *Journal of New Medical Technologies. Thematic issue "Problems of clinical medicine in the aspect of environmental and occupational risk"*. 2001;VIII(3):96–98. (In Russ).

9. Bright PL, Turner AN, Morrison CS, et al. Hormonal contraception and area of cervical ectopy: a longitudinal assessment. *Contraception*. 2011;84(5):512–519. doi: 10.1016/j.contraception.2011.02.002

10. Samir R, Asplund A, Tot T, et al. Oral contraceptive and progestin-only use correlates to tissue tumor marker expression in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Contraception*. 2012;85(3):288–293. doi: 10.1016/j.contraception.2011.09.001

11. Young JL, Jazaeri AA, Darus CJ, Modesitt SC. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):140–145. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.008

12. Ryu HS, Chang KH, Yang HW, et al. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):320–325. doi: 10.1006/gyno.1999.5690

13. Kiselev VI, Ashrafyan LA, Budarina SO, et al. Etiological role of human papillomavirus in the development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of therapy and prevention. *Consilium Medicum. Ginekologiya*. 2004;6(4):174. (In Russ).

14. Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, et al. Human Papillomavirus and carcinogenesis: Novel mechanisms of cell communication

involving extracellular vesicles. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;51:92–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.12.009

15. Ramachandran B. Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):R99–R108. doi: 10.1530/ERC-16-0571

16. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(8):597–604. doi: 10.3109/09513590.2011.558953

17. Fischer S, Kuebler U, Abbruzzese E, et al. Endogenous oestradiol and progesterone as predictors of oncogenic human papillomavirus (HPV) persistence. *BMC Cancer*. 2022;22(1):145. doi: 10.1186/s12885-022-09247-3

18. Marks MA, Gravitt PE, Burk RD, et al. Progesterone and 17beta-estradiol enhance regulatory responses to human papillomavirus type 16 virus-like particles in peripheral blood mononuclear cells from healthy women. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(4):609–617. doi: 10.1128/0014-0139.00441-09

19. Hellberg D. Sex Steroids and Cervical Cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(8):3045–3054.

20. Iversen L, Fielding Sh, Lidegaard Ø, Hannaford PhC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. *Int J Cancer*. 2021;149(4). doi: 10.1002/ijc.33585

21. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P, Beral V, Berrington de González A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609–1621. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5

22. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1931–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298

23. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet (London, Engl)*. 2003;361(9364):1159–1167. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12949-2

ОБ АВТОРАХ

*Клюкина Лидия Александровна, аспирант;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Ищенко Антон Анатольевич, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук,
член-корр. РАН, зав. кафедрой онкологии;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>;
e-mail: mihail-davydov@mail.ru

AUTHORS' INFO

*Lidiya A. Klyukina, post-graduate student;
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Anton A. Ishchenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Mikhail M. Davydov, MD, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department
of Oncology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>;
e-mail: mihail-davydov@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-133-143>

Гены оксидативного метаболизма при новообразованиях яичников

Е.В. Проскурнина¹, М.В. Фёдорова², Е.А. Савинова¹, В.И. Вознесенский³,
С.В. Костюк¹, Е.А. Соснова⁴

¹ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация;

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация;

³ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва, Москва, Российская Федерация;

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Активные формы кислорода играют важную и неоднозначную роль в канцерогенезе, при этом локальный оксидативный метаболизм может сильно отличаться от системного метаболизма и определять процессы, происходящие в ткани опухоли.

Цель исследования — изучить экспрессию ключевых генов оксидативного метаболизма, в частности генов *CYB5R*, *POR*, *NOX4*, *SOD1*, *NF-κB*, *NRF2*, в тканях новообразований яичника параллельно с определением активности цитохром *b5*-редуктазы, цитохром *P450*-редуктазы, активности нейтрофилов крови и антиоксидантных показателей плазмы крови и перитонеальной жидкости.

Материалы и методы. В исследование включили две группы пациентов: основную группу ($n=10$) с аденокарциномой яичников и группу сравнения ($n=6$) с доброкачественными новообразованиями яичников. У этих двух групп женщин проведено изучение экспрессии генов *CYB5R1*, *CYB5R2/R4*, *CYB5R3*, *POR*, *BIRC3*, *NOX4*, *NRF2*, *NF-κB*, *SOD1*, *HMOX1*, *BCL2*, изучение активности цитохром *b5*-редуктазы и цитохром *P450*-редуктазы, а также определение оксидативной активности нейтрофилов крови и антиоксидантного потенциала плазмы и перитонеальной жидкости.

Результаты. Установлено, что экспрессия генов *CYB5R3* и *BCL2* была значимо ниже в тканях аденокарциномы. Активность цитохром *b5*-редуктазы и цитохром *P450*-редуктазы оказалась повышена в группе пациенток с аденокарциномой. Активность нейтрофилов крови в среднем соответствовала референтным значениям. Для плазмы крови значения антиоксидантной ёмкости не имели различий, а антиоксидантная ёмкость перитонеальной жидкости в случае рака яичников была увеличена примерно в два раза.

Заключение. Существенно увеличенная активность цитохром *b5*-редуктазы в тканях аденокарциномы может являться ответом на внутриклеточный оксидативный стресс, при этом экспрессия гена *CYB5R3* может быть снижена по механизму отрицательной обратной связи. Активность цитохром *P450*-редуктазы и её гена в меньшей степени изменяется при аденокарциноме яичников. Оксидативный баланс крови и перитонеальной жидкости взаимосвязан с тканевой экспрессией *NF-κB* и *NRF2*.

Ключевые слова: цитохром *b5*-редуктаза; цитохром *P450*-редуктаза; *NRF2*; *NF-κB*; плазма крови; антиоксидантная ёмкость; активность нейтрофилов; рак яичников.

Как цитировать:

Проскурнина Е.В., Фёдорова М.В., Савинова Е.А., Вознесенский В.И., Костюк С.В., Соснова Е.А. Гены оксидативного метаболизма при новообразованиях яичников // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 133–143. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-133-143

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-133-143>

Oxidative Metabolism Genes in Ovarian Neoplasms

Elena V. Proskurnina, Mariya V. Fedorova, Ekaterina A. Savinova,
Vladimir I. Voznesenskii, Svetlana V. Kostyuk, Elena A. Sosnova

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation;

² Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

³ D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Reactive oxygen species play important and ambiguous role in carcinogenesis, and local oxidative metabolism may differ significantly from systemic metabolism and determine the processes occurring in tumor tissues.

AIM: This study aimed to examine the expressions of key oxidative metabolism genes, particularly *CYB5R*, *POR*, *NOX4*, *SOD1*, *NF-κB*, and *NRF2*, in ovarian neoplasm tissues, and determine cytochrome *b5* reductase and cytochrome P450 reductase activity, blood neutrophil activity, and antioxidant indices in the blood plasma and peritoneal fluid.

MATERIALS AND METHODS: The study included two groups of patients: a study group ($n=10$) with ovarian adenocarcinoma and a comparison group ($n=6$) with benign ovarian neoplasms. The expressions of *CYB5R1*, *CYB5R2/R4*, *CYB5R3*, *POR*, *BIRC3*, *NOX4*, *NRF2*, *NF-κB*, *SOD1*, *HMOX1*, and *BCL2* genes, cytochrome *b5* reductase, and cytochrome P450 reductase activity, oxidative activity of blood neutrophils, and antioxidant potential of plasma and peritoneal fluid were evaluated in these two groups of women.

RESULTS: The expression levels of *CYB5R3* and *BCL2* were significantly lower in adenocarcinoma tissues. The activities of cytochrome *b5* reductase and cytochrome P450 reductase increased in the group with adenocarcinoma. On average, the activity of blood neutrophils corresponded to the reference values. For blood plasma, the antioxidant capacity were not different, whereas the antioxidant capacity in the peritoneal fluid increased approximately twofold in ovarian cancer.

CONCLUSIONS: Significantly increased cytochrome *b5* reductase activity in adenocarcinoma tissues may be a response to intracellular oxidative stress, whereas *CYB5R3* gene expression may be reduced by a negative feedback mechanism. The activities of cytochrome P450 reductase and its gene change to a lesser extent in the presence of ovarian adenocarcinoma. The oxidative balance in the blood and peritoneal fluid correlated with the tissue expressions of *NF-κB* and *NRF2*.

Keywords: cytochrome *b5* reductase; cytochrome P450 reductase; *NRF2*; *NF-κB*; blood plasma; antioxidant capacity; neutrophil activity; ovarian cancer.

To cite this article:

Proskurnina EV, Fedorova MV, Savinova EA, Voznesenskii VI, Kostyuk SV, Sosnova EA. Oxidative metabolism genes in ovarian neoplasms. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):133–143. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-133-143

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников — одна из ведущих причин смерти женщин от онкологических заболеваний [1]. Одним из главных механизмов его патогенеза является оксидативный стресс, который участвует в возникновении, развитии и прогрессировании рака яичников и в химиорезистентности, поскольку вызывает фенотипические модификации опухолевых клеток путём перекрёстного взаимодействия между опухолевыми клетками и окружающей стромой. Оксидативный стресс приводит к адаптивному ответу раковых клеток посредством метаболического перепрограммирования в краткосрочной перспективе, в то время как генетическое перепрограммирование обеспечивает долгосрочную адаптацию, при этом активные формы кислорода (АФК) могут способствовать молекулярно-генетическим изменениям, вызывающим прогрессирование рака, а с другой стороны, длительное повышение уровня АФК оказывает цитотоксическое действие и может индуцировать активацию путей апоптоза [2].

Оксидативный стресс, воспаление и апоптоз — взаимосвязанные звенья канцерогенеза [3]. Воспаление, особенно хроническое, характеризуется устойчивым повреждением тканей, индуцированной повреждением клеточной пролиферацией и восстановлением [4]. При раке яичников оксидативный стресс регулирует экспрессию генов воспаления и активирует активаторный белок 1 (AP-1), индуцируемый гипоксией фактор 1 α (HIF-1 α), фактор теплового шока 1 (HSF-1), универсальный фактор транскрипции *NF- κ B*, транскрипционный фактор *NRF2* и опухолевый супрессор p53 [2]. *NF- κ B* способствует инициации онкогенеза и играет решающую роль в пролиферации и выживании опухолевых клеток, но может выполнять и защитную функцию при раке яичников, регулируя экспрессию генов антиоксидантов [2]. Повышенная активация *NF- κ B* при инвазивных злокачественных поражениях яичников по сравнению с доброкачественными или пограничными новообразованиями подтверждает связь канцерогенеза с системным воспалением [5].

Повышенные уровни АФК активируют передачу сигналов *NRF2*, индуцируя экспрессию антиоксидантных ферментов, таких, как гемоксигеназа (HMOX), каталаза, супероксиддисмутаза (SOD) и глутатионтрансфераза. *NRF2* играет важную противовоспалительную роль, однако, хотя *NRF2* способствует поддержанию стабильности нормальной среды клеток яичников и генома в условиях оксидативного стресса, но в то же время защищает раковые клетки от оксидативного повреждения и от действия цитотоксических препаратов, тем самым повышая устойчивость к химиотерапии [2].

Одно из основных мест синтеза внутриклеточных АФК — митохондриальные дыхательные цепи, представляющие собой редуктазы, встроенные в мембрану эндоплазматического ретикула и осуществляющие

транспорт электронов от НАДН или НАДФН к цитохромам. НАДН-зависимая цитохром *b5*-редуктаза (*CYB5R*) принимает участие в синтезе холестерина, элонгации жирных кислот, митохондриальном гидроксилировании ксенобиотиков и стероидных гормонов, является частью трансмембранной редокс-системы, которая поддерживает в восстановленном состоянии антиоксиданты аскорбат и коэнзим Q10 и защищает клетку от апоптоза [6].

Роль цитохром *b5*-редуктазы в канцерогенезе изучена недостаточно, но известно, что повышенная её экспрессия коррелирует с плохим прогнозом у пациенток с эстроген-рецептор-негативным раком молочной железы, а снижение экспрессии гена этого фермента значительно уменьшает метастазирование в лёгкие на модели мышей [7]. НАДФН-зависимая цитохром P450-редуктаза (*POR*), помимо восстановления цитохрома P450, может переносить электрон на цитохром *b5*, гемоксигеназу, сквален-монооксигеназу, 7-дегидрохолестеролредуктазу. Важнейшая задача этой цепи — катализ метаболизма лекарств, особенно противоопухолевых препаратов [8]. Имеющиеся в литературе работы в основном посвящены участию этого фермента в метаболизме противоопухолевых препаратов.

Цель исследования — изучить экспрессию ключевых генов оксидативного метаболизма, воспаления и апоптоза *CYB5R*, *POR*, *NOX4*, *SOD1*, *HMOX1*, *NFKB1*, *NRF2*, *BCL2*, *BIRC3* в тканях аденокарциномы яичника параллельно с определением активности цитохром *b5*-редуктазы, цитохром P450-редуктазы и некоторых показателей оксидативного метаболизма (активности нейтрофилов крови и антиоксидантных показателей плазмы крови и перитонеальной жидкости).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 16 пациенток в возрасте от 47 до 57 лет. Основную группу составили 10 пациенток с подтверждённым гистологически раком яичников (умеренно- и низкодифференцированная серозная аденокарцинома). Группа сравнения была представлена 6 пациентками с доброкачественными опухолями яичника (серозно-муцинозная цистаденома). Критерии исключения: возраст старше 75 лет, наличие первично-множественных опухолей других локализаций. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование и использование полученных медицинских данных.

Хирургическое вмешательство и наблюдение пациенток проводили в ГКБ им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ), морфологическую верификацию диагноза также выполняли в патологоанатомическом отделении ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ. Материалом для исследования служили образцы малигнизированной ткани, перитонеальная жидкость, плазма

крови и цельная кровь, полученные в день операции. Образцы крови и перитонеальной жидкости транспортировали в вакутейнере с Li-гепарином при температуре +4°C и анализировали не позднее чем через два часа после взятия материала. Образцы ткани транспортировали в физиологическом растворе (0,9% раствор NaCl), далее делили на две части — одну часть замораживали при температуре –80°C и через месяц изучали экспрессию генов. Во второй части материала определяли активность микросомальных редуктаз не позднее чем через два часа после взятия материала.

Оценка экспрессии генов методом полимеразной цепной реакции

Уровень экспрессии генов оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Из ткани выделяли РНК с использованием наборов YellowSolve («Клоноген», Россия) согласно стандартной методике с последующей фенол-хлороформной экстракцией и осаждением хлороформом и изоамиловым спиртом (49:1). Концентрацию РНК определяли с помощью красителя Quant-iTRiboGreen RNA reagent («MoBiTec», Германия) на планшетном ридере («EnSpireequipment», Финляндия) $\lambda_{ex} = 487$ нм, $\lambda_{fl} = 524$ нм. Реакцию обратной транскрипции осуществляли с помощью реактивов фирмы «Силекс» (Россия) согласно стандартной методике.

ПЦР проводили с использованием соответствующих праймеров (Синтол) и интеркалирующего красителя Sybr Green на приборе StepOnePlus («AppliedBiosystems», США). Использовали следующие праймеры (Синтол, Москва, Россия):

NRF2 (NFE2L2) (F: TCCAGTCAGAAACAGTGGAT, R: GAATGTCTGGCGCCAAA AGCTG);
NOX4 (F: TTGGGGCTAGGATTGTGTCTA, R: GAGTGTTCGGCACATGGGTA);
BIRC3 (F: AAGCTACCTCTCAGCCTACTTT, R: CCACTGTTTTCTGTACCCGGA);
BCL2 (F: GCCTTCTTTGAGTTCGGTGG; R: ATCTCCCGTTGACGCTCT);
NFKB1 (F: CAGATGGCCATACCTTCAAAT, R: CGGAAACGAAATCCTCTGTGTT);
HMOX1 (F: TCCTGGCTCAGCCTCAAATG; R: CGTTAAACACCTCCCTCCCC);
SOD1 (F: AGGGCATCATCAATTTTCGAGC; R: GCCCACCCTGTTTTCTGGA);
POR (F: GGGATGCGAGGCATGTCAG; R: CAGGGCGTTGTCGATCTCT);
CYB5R1 (F: TCAGGCCATACACTCTGTCA; R: CACACCCCTTACGGTAGACCTT);
CYB5R2 (F: CAAGGGGACGCTTGTTTTACC; R: AGGTGATCGGCCAGTGTTTT);
CYB5R3 (F: TCTACCTCTCGGCTCGAATTG; R: CCTGTGTCATCATCGCTGGAGAT);
TBP (эталонный ген) (F: GCCCGAAACGCCGAATAT, R: CCGTGGTTCGTGGCTCTCT).

Определение активности микросомальных редуктаз

Для регистрации активности цитохром *b5*-редуктазы и цитохром P450-редуктазы применили протокол, основанный на регистрации хемилюминесценции ткани в присутствии люцигенина и НАДН или НАДФН, соответственно. Регистрацию проводили на приборе Lum-1200 («ДИСофт», Россия). Использовали реагенты: раствор Кребса–Рингера (рН 7,4), люцигенин (динитрат 10,10-диметил-9,9-биакридиния, «Sigma-Aldrich», США), НАДН и НАДФН («Sigma-Aldrich», США). Образцы перед анализом трижды промывали раствором Кребса–Рингера, биопсийной иглой 20G («GTA», Италия) производили забор трёх порций массой 15,5±0,5 мг. Пробы помещали в кюветы с раствором Кребса–Рингера и люцигенина (конечная концентрация 60 мкМ), регистрировали хемилюминесценцию при 37°C в течение 5 мин, добавляли 10 мкл 10 мМ НАДН или НАДФН и регистрировали сигнал 20 мин. Рассчитывали среднюю интенсивность стимулированного свечения $I_{\text{НАДН}}$ и $I_{\text{НАДФН}}$ для трёх параллельных измерений.

Определение оксидативной активности нейтрофилов

Определение оксидативной активности нейтрофилов крови проводили по следующей методике. В кювету, содержащую раствор Хенкса, стабилизированный HEPES, и люминол (45 мкМ) (все реагенты «Sigma-Aldrich», США), помещали 25 мкл цельной крови, отобранной в вакутейнеры с гепарином, и регистрировали спонтанную хемилюминесценцию в течение 10 мин, затем вносили праймирующий стимул — форбол-12-миристан-13-ацетат (50 нг/мл). После 30 мин инкубации вносили второй стимул — N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (10 мкМ) и регистрировали ответ в течение не менее 60 мин. Рассчитывали амплитуду ответа нейтрофилов после двухстадийной стимуляции. Референтный интервал для практически здоровых доноров ($n=110$) определён ранее и составляет 3,5–9,0 усл. ед.

Определение антиоксидантной ёмкости плазмы крови и перитонеальной жидкости

Хемилюминесценцию регистрировали при температуре 37°C в системе, содержащей генератор свободных радикалов 2,2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (АБАП) и активатор свечения люминол в фосфатном буферном растворе (100 мМ, рН 7,4) (все реагенты «Sigma-Aldrich», США). Регистрировали начальное свечение до достижения плато, добавляли 10 мкл плазмы или перитонеальной жидкости, предварительно разбавленной фосфатным буферным раствором (100 мМ, рН 7,4) в 10 раз, и проводили регистрацию до достижения нового стационарного уровня. При помощи программного обеспечения PowerGraph 3.0 («ДИСофт», Россия) определяли площадь подавления свечения S , отражающую антиоксидантную

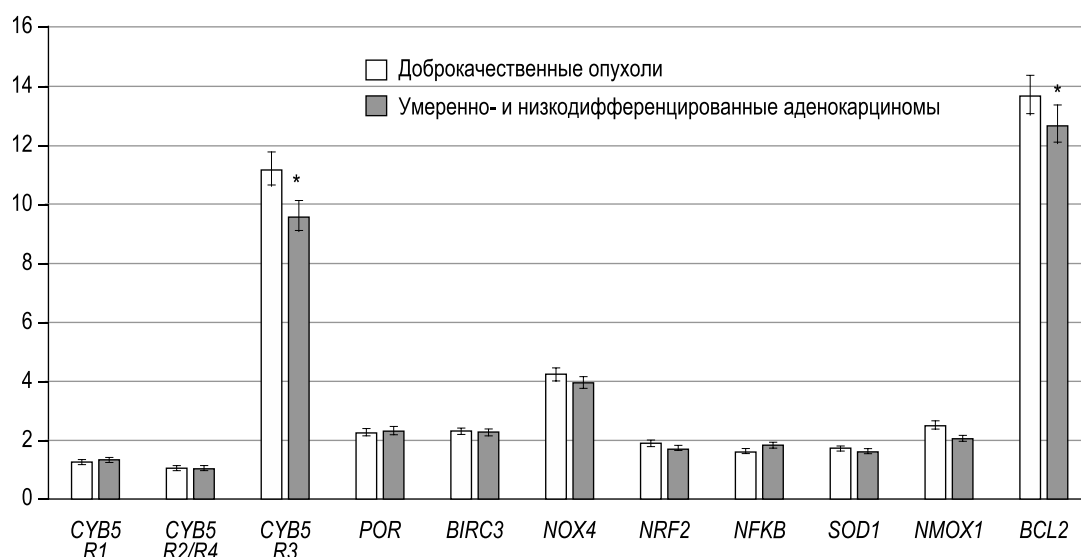


Рис. 1. Экспрессия ключевых генов регуляции оксидативного метаболизма в ткани новообразований яичников в двух группах пациенток (приведено среднее значение уровня РНК исследуемого гена в трёх параллельных экспериментах по отношению к уровню РНК гена внутреннего стандарта *TBP*).

*Достоверные различия между группами ($p < 0,05$, непараметрический *U*-тест).

Fig. 1. Expression of key genes regulating oxidative metabolism in the tissue of ovarian neoplasms in two groups of patients (the average value of the mRNA level of the studied gene in three parallel experiments in relation to the RNA level of the gene of the internal *TBP* standard is given).

*Significant differences between groups ($p < 0.05$, nonparametric *U*-test).

ёмкость водорастворимых антиоксидантов плазмы крови. Референтный интервал определён ранее для плазмы крови ($n=98$) и составляет 195–405 усл. ед. Уменьшение *S* соответствует состоянию оксидативного стресса.

Статистическая обработка

Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica, версия 10.0 («StatSoft Inc.», США). Проверку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро–Уилка. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении $p \leq 0,05$. Для оценки корреляционных связей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспрессия генов

У пациенток с умеренно- и низкодифференцированными аденокарциномами высокой злокачественности ($n=10$) и у женщин с доброкачественными новообразованиями ($n=6$) в ткани новообразований определяли экспрессию генов: цитохром *b5*-редуктазы (*CYB5R1*, *CYB5R2/R4*, *CYB5R3*), цитохром *P450*-редуктазы (*POR*), прооксидантного фермента НАДФН-оксидазы 4 (*NOX4*), антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы 1 (*SOD1*) и гемоксигеназы 1 (*HMOX1*), транскрипционного фактора провоспалительного пути *NFKB1*, транскрипционного фактора

противовоспалительного пути *NRF2*, антиапоптотического белка-онкогена *BCL2*, ингибитора апоптоза *BIRC3* (рис. 1).

Значимые различия получены для экспрессии цитохром *b5*-редуктазы (изоформа 3) и антиапоптотического белка *BCL2* ($p=0,05$). Не было значимых различий в экспрессии других изоформ цитохром *b5*-редуктазы (1, 2, 4 и 5), также не найдено значимых различий в экспрессии цитохром *P450*-редуктазы.

Активность микросомальных редуктаз

Результаты определения активности микросомальных редуктаз в тканях новообразований яичника приведены в таблице 1.

Таблица 1. Интенсивность НАДН- и НАДФН-зависимой хемилюминесценции в тканях новообразований яичника (данные приведены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения)

Table 1. The intensity of NADH- and NADPH-dependent chemiluminescence in the tissues of ovarian neoplasms (data are given in the form of mean and standard deviation)

Показатель	Доброкачественные новообразования ($n=6$)	Аденокарцинома яичников ($n=10$)
$I_{\text{НАДН}}^*$, усл. ед.	0,88 (0,55)	7,70 (3,55)
$I_{\text{НАДФН}}^{**}$, усл. ед.	1,02 (0,77)	4,40 (2,56)

* $I_{\text{НАДН}}$ пропорциональна активности цитохром *b5*-редуктазы;

** $I_{\text{НАДФН}}$ пропорциональна активности цитохром *P450*-редуктазы.

* $I_{\text{НАДН}}$ is proportional to the activity of cytochrome *b5* reductase;

** $I_{\text{НАДФН}}$ is proportional to the activity of cytochrome *P450* reductase.

Активность цитохром *b5*-редуктазы и цитохром P450-редуктазы была значимо выше в группе пациенток с аденокарциномой по сравнению с таковыми у женщин с доброкачественными новообразованиями, при этом активность цитохром *b5*-редуктазы увеличилась почти на порядок, а активность цитохром P450-редуктазы увеличилась в четыре раза. Таким образом, цитохром *b5*-редуктаза — более чувствительное метаболическое звено при раке яичников.

Оксидативная активность нейтрофилов крови и антиоксидантная ёмкость плазмы крови и перитонеальной жидкости

Для каждого случая рассчитывали оксидативную активность нейтрофилов и антиоксидантную ёмкость плазмы крови и перитонеальной жидкости (табл. 2).

Активность нейтрофилов крови в среднем соответствовала референтным значениям. Для плазмы крови значения антиоксидантной ёмкости соответствовали референтному интервалу, определённом для практически здоровых доноров, и не различались по группам. Антиоксидантная ёмкость перитонеальной жидкости для группы сравнения соответствовала показателям плазмы крови, а в случае злокачественных опухолей была увеличена примерно в два раза.

Корреляционные соотношения между экспрессией генов и показателями оксидативного метаболизма

На основании результатов экспрессии генов и ранее полученных показателей оксидативного метаболизма

рассчитывали корреляции: 1) между экспрессией генов *CYB5R*, *POR* и активностью соответствующих микросомальных редуктаз; 2) между экспрессией гена *NFKB1* и оксидативной активностью нейтрофилов; 3) между экспрессией гена *NRF2* и антиоксидантной ёмкостью крови и перитонеальной жидкости (табл. 3).

Слабая отрицательная корреляция найдена между экспрессией генов *CYB5R3* и активностью цитохром *b5*-редуктазы. Для *POR* и активности цитохром P-450 редуктазы найдена положительная корреляционная связь средней силы. Положительная корреляция средней силы также получена для уровня экспрессии гена *NFKB1* с активностью нейтрофилов крови, а также для уровня экспрессии гена *NRF2* с антиоксидантной ёмкостью плазмы крови и перитонеальной жидкости, причём корреляционная связь с антиоксидантной ёмкостью перитонеальной жидкости оказалась существенно сильнее.

ОБСУЖДЕНИЕ

К основным результатам исследования относятся: 1) снижение экспрессии гена *CYB5R3* в ткани аденокарциномы высокой степени злокачественности при повышенной на порядок активности цитохром *b5*-редуктазы; 2) отсутствие значимых изменений в экспрессии гена *POR* при повышенной в несколько раз активности цитохром P450-редуктазы; 3) снижение экспрессии гена антиапоптотического белка *BCL2*; 4) прямая корреляционная связь между активностью нейтрофилов и экспрессией гена *NFKB1*; 5) прямая корреляционная связь между антиоксидантной ёмкостью перитонеальной жидкости и плазмы

Таблица 2. Активность нейтрофилов и антиоксидантная ёмкость плазмы крови и перитонеальной жидкости (данные приведены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения), усл. ед.

Table 2. Neutrophil activity and antioxidant capacity of blood plasma and peritoneal fluid (data are given in the form of mean and standard deviation), conl. units

Группа пациенток	Антиоксидантная ёмкость S		Активность нейтрофилов крови
	плазма крови	перитонеальная жидкость	
С доброкачественными новообразованиями (n=6)	370 (88)	333 (110)	5,1 (3,0)
С аденокарциномой (n=10)	328 (132)	618 (250)	4,3 (2,1)

Таблица 3. Коэффициенты корреляции по Спирмену между уровнями экспрессии генов и показателями оксидативного метаболизма

Table 3. Spearman correlation coefficients between gene expression levels and indicators of oxidative metabolism

Параметр	Экспрессия генов				
	<i>CYB5R</i>	<i>POR</i>	<i>NFKB1</i>	<i>NRF2</i>	<i>NRF2</i>
Показатель оксидативного метаболизма	Активность цитохром <i>b5</i> -редуктазы	Активность цитохром P450-редуктазы	Активность нейтрофилов	Антиоксидантная ёмкость плазмы	Антиоксидантная ёмкость перитонеальной жидкости
Коэффициент корреляции r_s^*	-0,19	0,45	0,67	0,36	0,63

*В нижней строке полужирным шрифтом отмечена корреляция средней силы: $0,3 \leq r_s < 0,7$.

*The correlation of average strength is marked in bold in the bottom line: $0,3 \leq r_s < 0,7$.

и экспрессией гена *NRF2*; 6) отсутствие значимых изменений в экспрессии генов ферментов оксидативного баланса *NOX4*, *SOD1* и *HMOX1* и воспаления *NFKB1* и *NRF2*.

В литературе не найдено работ по исследованию экспрессии или активности микросомальных редуктаз при раке яичников. Одна из немногочисленных работ, посвящённых изучению функции цитохром *b5*-редуктазы при эстроген-негативном раке молочной железы, показала значительную корреляцию между высокой экспрессией *CYB5R3* и низкой безрецидивной и общей выживаемостью пациентов [7]. Наши собственные исследования показали неоднозначное изменение активности цитохром *b5*-редуктазы и P450-редуктазы при папиллярном раке щитовидной железы — для наиболее злокачественных случаев мы наблюдали резкое повышение активности этих ферментов [9]. Что касается цитохром P450-редуктазы, в основном ведутся исследования её роли в метаболизме противоопухолевых препаратов, поскольку этот фермент может напрямую восстанавливать вещества [10]. Сочетание воздействия на цитохром P450-редуктазу с применением химиотерапевтических препаратов может быть новой стратегией лечения опухолей.

В наших исследованиях показано увеличение активности цитохром P450-редуктазы в тканях аденокарциномы высокой степени злокачественности (примерно в 4 раза по сравнению с доброкачественными опухолями), при этом экспрессия гена изменилась незначительно, однако положительная корреляция этих показателей свидетельствует, скорее всего, о регуляции активности этого фермента на генном уровне. Иная ситуация с цитохром *b5*-редуктазой — при значимом снижении экспрессии активность этого фермента в ткани аденокарциномы увеличилась почти на порядок. Можно предположить, что цитохром *b5*-редуктаза активнее вовлечена в канцерогенез, и это объясняется её многозначной ролью и локализацией не только в эндоплазматическом ретикулеуме, но и на внешней мембране митохондрий. Помимо восстановления цитохрома *b5*, цитохром *b5*-редуктаза поддерживает в восстановленном состоянии коэнзим Q10, регулируя таким образом внутриклеточный антиоксидантный баланс. Возможно, повышенная активность цитохром *b5*-редуктазы является ответом на внутриклеточный оксидативный стресс, а сниженная экспрессия гена — результатом отрицательной обратной регуляторной связи.

Антиапоптотический белок *BCL2* наряду с *BAX* и *p53* — основной регулятор лекарственно-индуцированного апоптоза, и *BCL2* часто характеризуется сверхэкспрессией в тканях аденокарциномы [11], повышен и уровень этого белка в моче. Наличие экспрессии *BCL2* при раке яичников — благоприятный прогностический признак, особенно в *BAX*-негативных случаях [12].

В противоположность этому мнению, Y. Mano и соавт. полагают, что экспрессия *BCL2* коррелирует с плохим ответом на химиотерапию, особенно при серозных аденокарциномах и аденокарциномах эндометрия [13].

Положительная экспрессия *BCL2* и *p53* при раке яичников тесно коррелировала с патологической стадией, метастазированием и рецидивами, то есть с плохим прогнозом [14]. Есть свидетельства того, что *BCL2* не имеет прогностической ценности в аспекте ответа на химиотерапию и выживаемость и не зависит от характера и злокачественности опухоли [15]. Таким образом, информация о роли *BCL2* в патогенезе рака яичников и его клиническом значении крайне противоречива.

В нашем исследовании экспрессия гена *BCL2* была снижена в тканях аденокарциномы, что согласуется с результатами исследования [16], где обсуждается целесообразность оценки экспрессии *BCL2* совместно с *BAX*. В целом, современная точка зрения заключается в том, что белки этого семейства могут быть перспективной терапевтической целью, однако должны рассматриваться в совокупности.

Сигнальный путь *NF-κB* тоже играет роль в патогенезе рака яичников. Сигнальный путь *p-STAT3/NF-κB/IL-6* представляет собой каскадную петлю, участвующую в ангиогенезе при раке яичников [17]. Как у многих участников оксидативного метаболизма, роль этого пути двоякая — воспаление способствует инициации онкогенеза, пролиферации и выживанию опухолевых клеток, с другой стороны, этот путь является регулятором экспрессии генов антиоксидантов [2]. В нашем исследовании показана тенденция к увеличению экспрессии гена, что согласуется с литературными данными, однако значимые различия не получены, возможно, из-за относительно небольшого размера групп.

Экспрессия гена *NFKB1* положительным образом коррелировала с активностью нейтрофилов. В недавнем метаанализе убедительно доказано, что повышение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения — плохой прогностический признак при раке яичников [18]. Повышение активности нейтрофилов является отражением воспаления и может, с одной стороны, оказывать благоприятный цитотоксический эффект [19]. С другой стороны, нейтрофилы — это мощные эффекторные клетки воспаления, способствующие опухолевой прогрессии и метастазированию, а внеклеточные нейтрофильные ловушки служат активаторами пути *NF-κB* [20]. Оксидативный стресс, источниками которого являются нейтрофилы, тесно связан с воспалением и активностью пути *NF-κB* [21], что подтверждается и нашими данными. В исследовании мы использовали новый протокол оценки активности нейтрофилов, применяющий двухстадийную стимуляцию праймирующим и основным стимулом. Этот протокол позволяет оценить полный радикал-продуцирующий потенциал нейтрофила, отражающий его максимальную активность. Для изученной когорты активность нейтрофилов в среднем соответствовала референтным значениям, что подтверждает отсутствие выраженного системного воспаления, как и отсутствие значимого повышения экспрессии *NF-κB*.

Ключевая роль *NRF2* в канцерогенезе яичников подтверждена многими исследованиями, при этом для большинства видов рака яичников наблюдается аберрантная активация *NRF2*, которая часто связана с потерей числа копий в *NRF2*-ингибирующем комплексе *KEAP1-CUL3-RBX1* [22]. В целом, высокая экспрессия *NRF2* благоприятный признак при раке яичников [23]. *NRF2* регулирует сигнальный путь *HER1* и модулирует чувствительность раковых клеток к некоторым противоопухолевым средствам, что должно быть учтено при разработке стратегии лечения. С другой стороны, *NRF2* защищает клетки от окислительного стресса и стимулирует рост опухоли и её устойчивость к химиотерапевтическим препаратам, инактивируя вызванный ими оксидативный стресс.

В наших исследованиях прослеживалась тенденция к снижению экспрессии гена *NRF2* в группе пациенток с аденокарциномой, хотя значимых различий выявить не удалось. Не выходили за пределы референтного интервала и значения антиоксидантной ёмкости плазмы крови. Положительная корреляция экспрессии гена *NRF2* и антиоксидантной системы крови и перитонеальной жидкости подтверждает их взаимосвязь в единой антиоксидантно-противовоспалительной системе. Антиоксидантная ёмкость плазмы обеспечивается прежде всего мочевой кислотой, и мочевая кислота, согласно последним данным, выполняет не просто функции перехватчика АФК, но и действует на регуляторном уровне, увеличивая экспрессию мРНК, белков *NRF2* и *NRF2*-чувствительных генов, включая каталитическую субъединицу гамма-глутамат-цистеинлигазы, гемоксигеназы-1 и *NQO1* [24]. Мочевая кислота снижает убиквитинирование *NRF2* и увеличивает ядерную транслокацию белка *NRF2*, тем самым активируя путь *KEAP1-NRF2-ARE*, при этом эффекты мочевой кислоты значительно подавлялись брусатолом, ингибитором *NRF2* [25]. Таким образом, физиологические концентрации мочевой кислоты являются регулятором противовоспалительного пути *NRF2*, в то время как существенно повышенные уровни мочевой кислоты, наоборот, значительно ингибируют аутофагию и уровень белка сигнального пути *NRF2/SLC7A11/GPX4*, вызывая повреждение эндотелия и атеросклероз [26].

НАДФН-оксидаза — важнейший источник эндогенного супероксидного анион-радикала при раке яичников, при этом для эпителиального рака яичников характерен более высокий уровень экспрессии НАДФН-оксидазы по сравнению с нормальными тканями яичников. Экспрессия *NOX4* повышена при злокачественных новообразованиях яичников по сравнению с доброкачественными [27]. Повышенная экспрессия *NOX4* при раке яичников индуцируется *HIF-1* альфа и инсулиноподобным фактором роста *IGF-1* [1]. В нашем исследовании в группе аденокарциномы экспрессия гена *NOX4* была незначительно снижена по сравнению с таковой в группе пациенток с доброкачественными новообразованиями, этот факт требует дальнейшего тщательного изучения, поскольку регуляция

генов семейства *NOX* сложна и определяется конкретным типом клеток.

Экспрессия генов антиоксидантных ферментов *SOD1* и *HNOX1* была незначительно снижена в группе пациенток с раком яичников. Снижение экспрессии гена *SOD1* согласуется с литературными данными, демонстрирующими снижение уровня супероксиддисмутазы, каталазы и низкомолекулярных антиоксидантов (витамин С, витамин Е) при раке яичников [28]. Менее известно о нарушениях гемового метаболизма при раке яичников, прежде всего речь идет о раке, ассоциированном с эндометриозом. Эксперименты на клеточных линиях рака яичников свидетельствуют о том, что гем индуцирует экспрессию гем-оксигеназы-1 (*HO-1*). Низкий уровень экзогенного гема способствовал росту колоний рака яичников, а более высокие дозы гема приводили к замедлению роста колоний раковых клеток в индукции *HO-1* [29]. Вместе с тем подавление цитопротекторного пути *NRF2/HO-1/xCT/GPX4* является основой действия индуктора ферроптоза при раке яичников [30]. Всё это подтверждает двойственность эффектов участников оксидативного метаболизма и необходимость тщательного изучения его роли в канцерогенезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В тканях аденокарциномы высокой степени злокачественности значительно повышена активность цитохром *b5*-редуктазы, что можно объяснить ответом на внутриклеточный оксидативный стресс, при этом снижена экспрессия гена *CYB5R3*, но не *CYB5R1* и *CYB5R2/4*. Снижение экспрессии гена *CYB5R3* может быть результатом отрицательной обратной связи. Активность цитохром *P450*-редуктазы также повышена, но в меньшей мере, и положительно коррелирует с экспрессией гена *POR*. Таким образом, цитохром *b5*-редуктаза в большей степени, чем цитохром *P450*-редуктаза, вовлечена в канцерогенез при раке яичников. Уровни экспрессии гена *NFKB1* не различались в группах, но коррелировали с активностью нейтрофилов крови, показатели которой в целом соответствовали норме. Уровни экспрессии гена *NRF2* также не различались в группах и коррелировали с показателями антиоксидантной ёмкости плазмы. Корреляция с антиоксидантной ёмкостью перитонеальной жидкости была значительно более сильной, что свидетельствует о более тесных метаболических связях на локальном уровне в брюшной полости, чем на системном уровне.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Этическое утверждение. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Медико-генетического научного

центра им. академика Н.П. Бочкова (протокол № 5 от 03 июля 2017 года).

Ethics approval. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Research Centre for Medical Genetics, Moscow (Protocol No. 5 of July 03, 2017).

Информированное согласие на публикацию. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the publication of their medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu W.J., Huang Y.X., Wang W., et al. NOX₄ Signaling Mediates Cancer Development and Therapeutic Resistance through HER₃ in Ovarian Cancer Cells // *Cells*. 2021. Vol. 10, N. 7. P. 1647. doi: 10.3390/cells10071647
2. Ding D.N., Xie L.Z., Shen Y., et al. Insights into the Role of Oxidative Stress in Ovarian Cancer // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. Vol. 2021. P. 8388258. doi: 10.1155/2021/8388258
3. Strycharz-Dudziak M., Foltyn S., Dworzanski J., et al. Glutathione Peroxidase (GPx) and Superoxide Dismutase (SOD) in Oropharyngeal Cancer Associated with EBV and HPV Coinfection // *Viruses*. 2020. Vol. 12, N. 9. P. 1008. doi: 10.3390/v12091008
4. Singh N., Baby D., Rajguru J.P., et al. Inflammation and cancer // *Ann Afr Med*. 2019. Vol. 18, N. 3. P. 121–126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18
5. Sprooten J., Vankerckhoven A., Vanmeerbeek I., et al. Peripherally-driven myeloid NFκB and IFN/ISG responses predict malignancy risk, survival, and immunotherapy regime in ovarian cancer // *J Immunother Cancer*. 2021. Vol. 9, N. 11. P. e003609. doi: 10.1136/jitc-2021-003609
6. Elahian F., Sepehrizadeh Z., Moghim B., Mirzaei S.A. Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications // *Crit Rev Biotechnol*. 2014. Vol. 34, N. 2. P. 134–143. doi: 10.3109/07388551.2012.732031
7. Lund R.R., Leth-Larsen R., Caterino T.D., et al. NADH-Cytochrome b5 Reductase 3 Promotes Colonization and Metastasis Formation and Is a Prognostic Marker of Disease-Free and Overall Survival in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer // *Mol Cell Proteomics*. 2015. Vol. 14, N. 11. P. 2988–2999. doi: 10.1074/mcp.M115.050385
8. Wisniewska A., Jagiello K., Mazerska Z. NADPH-cytochrome P450 reductase, not only the partner of cytochrome P450 // *Postepy Biochem*. 2009. Vol. 55, N. 3. P. 272–278.
9. Proskurnina E.V., Fedorova M.V., Sozarukova M.M., et al. Mitochondrial reductase activity in patients with thyroid neoplasms // *Endocrine*. 2021. Vol. 72, N. 3. P. 735–743. doi: 10.1007/s12020-020-02513-z
10. Saunders M.P., Patterson A.V., Chinje E.C., Harris A.L., Stratford I.J. NADPH:cytochrome c (P450) reductase activates tirapazine (SR4233) to restore hypoxic and oxalic cytotoxicity in an aerobic resistant derivative of the A549 lung cancer cell line // *Br J Cancer*. 2000. Vol. 82, N. 3. P. 651–656. doi: 10.1054/bjoc.1999.0977
11. Eliopoulos A.G., Kerr D.J., Herod J., et al. The control of apoptosis and drug resistance in ovarian cancer: influence of p53 and Bcl-2 // *Oncogene*. 1995. Vol. 11, N. 7. P. 1217–1228.
12. Marx D., Binder C., Meden H., et al. Differential expression of apoptosis associated genes bax and bcl-2 in ovarian cancer // *Anticancer Res*. 1997. Vol. 17, N. 3C. P. 2233–2240.
13. Mano Y., Kikuchi Y., Yamamoto K., et al. Bcl-2 as a predictor of chemosensitivity and prognosis in primary epithelial ovarian cancer // *Eur J Cancer*. 1999. Vol. 35, N. 8. P. 1214–1219. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00124-0
14. Liang M., Zhao J. Protein expressions of AIB1, p53 and Bcl-2 in epithelial ovarian cancer and their correlations with the clinical pathological features and prognosis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018. Vol. 22, N. 16. P. 5134–5139. doi: 10.26355/eurrev_201808_15708
15. Baekelandt M., Kristensen G.B., Nesland J.M., Trope C.G., Holm R. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer // *J Clin Oncol*. 1999. Vol. 17, N. 7. P. 2061. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2061
16. Chaudhry P., Srinivasan R., Patel F.D. Differential expression of Fas family members and Bcl-2 family members in benign versus malignant epithelial ovarian cancer (EOC) in North Indian population // *Mol Cell Biochem*. 2012. Vol. 368, N. 1–2. P. 119–126. doi: 10.1007/s11010-012-1350-7
17. Chen C., You F., Wu F., et al. Antiangiogenesis Efficacy of Ethanol Extract from *Amomum tsaoko* in Ovarian Cancer through Inducing ER Stress to Suppress p-STAT3/NF-κB/IL-6 and VEGF Loop // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020. Vol. 2020. P. 2390125. doi: 10.1155/2020/2390125
18. Chen G., Zhu L., Yang Y., et al. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis // *Technol Cancer Res Treat*. 2018. Vol. 17. P. 1533033818791500. doi: 10.1177/1533033818791500
19. Lichtenstein A., Seelig M., Berek J., Zigelboim J. Human neutrophil-mediated lysis of ovarian cancer cells // *Blood*. 1989. Vol. 74, N. 2. P. 805–809.

20. Klink M., Jastrzemska K., Nowak M., et al. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro // *Scand J Immunol.* 2008. Vol. 68, N. 3. P. 328–336. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02139.x
21. Tobon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF- κ B pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014. Vol. 13, N. 9. P. 1615–1626. doi: 10.2174/1871527313666140806144831
22. Van der Wijst M.G.P., Brown R., Rots M.G. Nrf2, the master redox switch: the Achilles' heel of ovarian cancer? // *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1846, N. 2. P. 494–509. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.09.004
23. Cho H.Y., Kim K., Kim Y.B., Kim H., No J.H. Expression Patterns of Nrf2 and Keap1 in Ovarian Cancer Cells and their Prognostic Role in Disease Recurrence and Patient Survival // *Int J Gynecol Cancer.* 2017. Vol. 27, N. 3. P. 412–419. doi: 10.1097/IGC.0000000000000908
24. Huang T.T., Hao D.L., Wu B.N., Mao L.L., Zhang J. Uric acid demonstrates neuroprotective effect on Parkinson's disease mice through Nrf2-ARE signaling pathway // *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. Vol. 493, N. 4. P. 1443–1449. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.004
25. Lin Y., Xie Y., Hao Z., et al. Protective Effect of Uric Acid on ox-LDL-Induced HUVECs Injury via Keap1-Nrf2-ARE Pathway // *J Immunol Res.* 2021. Vol. 2021. P. 5151168. doi: 10.1155/2021/5151168
26. Jiang Z., Fletcher N.M., Ali-Fehmi R., et al. Modulation of redox signaling promotes apoptosis in epithelial ovarian cancer cells // *Gynecol Oncol.* 2011. Vol. 122, N. 2. P. 418–423. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.051
27. Ghazy A.A., El-Etreby N.M., Rashad R., Moussa N. Role of Oxidative Stress in Prognosis of Ovarian Cancer // *Egypt J Immunol.* 2020. Vol. 27, N. 2. P. 31–38.
28. Senthil K., Aranganathan S., Nalini N. Evidence of oxidative stress in the circulation of ovarian cancer patients // *Clin Chim Acta.* 2004. Vol. 339, N. 1–2. P. 27–32. doi: 10.1016/j.cccn.2003.08.017
29. Hecht J.L., Janikova M., Choudhury R., et al. Labile Heme and Heme Oxygenase-1 Maintain Tumor-Permissive Niche for Endometriosis-Associated Ovarian Cancer // *Cancers (Basel).* 2022. Vol. 14, N. 9. P. 2242. doi: 10.3390/cancers14092242
30. Jing T., Guo Y., Wei Y. Carboxymethylated pachyman induces ferroptosis in ovarian cancer by suppressing NRF1/HO-1 signaling // *Oncol Lett.* 2022. Vol. 23, N. 5. P. 161. doi: 10.3892/ol.2022.13281

REFERENCES

1. Liu WJ, Huang YX, Wang W, et al. NOX₄ Signaling Mediates Cancer Development and Therapeutic Resistance through HER₃ in Ovarian Cancer Cells. *Cells.* 2021;10(7):1647. doi: 10.3390/cells10071647
2. Ding DN, Xie LZ, Shen Y, et al. Insights into the Role of Oxidative Stress in Ovarian Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8388258. doi: 10.1155/2021/8388258
3. Strycharz-Dudziak M, Foltyn S, Dworzanski J, et al. Glutathione Peroxidase (GPx) and Superoxide Dismutase (SOD) in Oropharyngeal Cancer Associated with EBV and HPV Coinfection. *Viruses.* 2020;12(9):1008. doi: 10.3390/v12091008
4. Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121–126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18
5. Sprooten J, Vankerckhoven A, Vanmeerbeek I, et al. Peripherally-driven myeloid NF κ B and IFN/ISG responses predict malignancy risk, survival, and immunotherapy regime in ovarian cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(11):e003609. doi: 10.1136/jitc-2021-003609
6. Elahian F, Sepehrizadeh Z, Moghim B, Mirzaei SA. Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications. *Crit Rev Biotechnol.* 2014;34(2):134–143. doi: 10.3109/07388551.2012.732031
7. Lund RR, Leth-Larsen R, Caterino TD, et al. NADH-Cytochrome b5 Reductase 3 Promotes Colonization and Metastasis Formation and Is a Prognostic Marker of Disease-Free and Overall Survival in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14(11):2988–2999. doi: 10.1074/mcp.M115.050385
8. Wisniewska A, Jagiello K, Mazerska Z. NADPH-cytochrome P450 reductase, not only the partner of cytochrome P450. *Postepy Biochem.* 2009;55(3):272–278.
9. Proskurnina EV, Fedorova MV, Sozarukova MM, et al. Microsomal reductase activity in patients with thyroid neoplasms. *Endocrine.* 2021;72(3):735–743. doi: 10.1007/s12020-020-02513-z
10. Saunders MP, Patterson AV, Chinje EC, Harris AL, Stratford IJ. NADPH:cytochrome c (P450) reductase activates tirapazamine (SR4233) to restore hypoxic and oxidative cytotoxicity in an aerobic resistant derivative of the A549 lung cancer cell line. *Br J Cancer.* 2000;82(3):651–656. doi: 10.1054/bjoc.1999.0977
11. Eliopoulos AG, Kerr DJ, Herod J, et al. The control of apoptosis and drug resistance in ovarian cancer: influence of p53 and Bcl-2. *Oncogene.* 1995;11(7):1217–1228.
12. Marx D, Binder C, Meden H, et al. Differential expression of apoptosis associated genes bax and bcl-2 in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 1997;17(3C):2233–2240.
13. Mano Y, Kikuchi Y, Yamamoto K, et al. Bcl-2 as a predictor of chemosensitivity and prognosis in primary epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 1999;35(8):1214–1219. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00124-0
14. Liang M, Zhao J. Protein expressions of AIB1, p53 and Bcl-2 in epithelial ovarian cancer and their correlations with the clinical pathological features and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(16):5134–5139. doi: 10.26355/eurrev_201808_15708
15. Baekelandt M, Kristensen GB, Nesland JM, Trope CG, Holm R. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2061. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2061
16. Chaudhry P, Srinivasan R, Patel FD. Differential expression of Fas family members and Bcl-2 family members in benign versus malignant epithelial ovarian cancer (EOC) in North Indian population. *Mol Cell Biochem.* 2012;368(1–2):119–126. doi: 10.1007/s11010-012-1350-7
17. Chen C, You F, Wu F, et al. Antiangiogenesis Efficacy of Ethanol Extract from *Amomum tsaoko* in Ovarian Cancer through Inducing ER Stress to Suppress p-STAT3/NF- κ B/IL-6 and VEGF Loop. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:2390125. doi: 10.1155/2020/2390125
18. Chen G, Zhu L, Yang Y, et al. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2018;17:1533033818791500. doi: 10.1177/1533033818791500

19. Lichtenstein A, Seelig M, Berek J, Zigelboim J. Human neutrophil-mediated lysis of ovarian cancer cells. *Blood*. 1989;74(2): 805–809.
20. Klink M, Jastrzebska K, Nowak M, et al. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation in vitro. *Scand J Immunol*. 2008;68(3):328–336. doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02139.x
21. Tobon-Velasco JC, Cuevas E, Torres-Ramos MA. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF- κ B pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(9):1615–1626. doi: 10.2174/1871527313666140806144831
22. Van der Wijst MGP, Brown R, Rots MG. Nrf2, the master redox switch: the Achilles' heel of ovarian cancer? *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(2):494–509. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.09.004
23. Cho HY, Kim K, Kim YB, Kim H, No JH. Expression Patterns of Nrf2 and Keap1 in Ovarian Cancer Cells and their Prognostic Role in Disease Recurrence and Patient Survival. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):412–419. doi: 10.1097/IGC.0000000000000908
24. Huang TT, Hao DL, Wu BN, Mao LL, Zhang J. Uric acid demonstrates neuroprotective effect on Parkinson's disease mice through Nrf2-ARE signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(4):1443–1449. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.004
25. Lin Y, Xie Y, Hao Z, et al. Protective Effect of Uric Acid on ox-LDL-Induced HUVECs Injury via Keap1-Nrf2-ARE Pathway. *J Immunol Res*. 2021;2021:5151168. doi: 10.1155/2021/5151168
26. Jiang Z, Fletcher NM, Ali-Fehmi R, et al. Modulation of redox signaling promotes apoptosis in epithelial ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):418–423. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.051
27. Ghazy AA, El-Etreby NM, Rashad R, Moussa N. Role of Oxidative Stress in Prognosis of Ovarian Cancer. *Egypt J Immunol*. 2020;27(2):31–38.
28. Senthil K, Aranganathan S, Nalini N. Evidence of oxidative stress in the circulation of ovarian cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2004;339(1–2):27–32. doi: 10.1016/j.cccn.2003.08.017
29. Hecht JL, Janikova M, Choudhury R, et al. Labile Heme and Heme Oxygenase-1 Maintain Tumor-Permissive Niche for Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2242. doi: 10.3390/cancers14092242
30. Jing T, Guo Y, Wei Y. Carboxymethylated pachyman induces ferroptosis in ovarian cancer by suppressing NRF1/HO-1 signaling. *Oncol Lett*. 2022;23(5):161. doi: 10.3892/ol.2022.13281

ОБ АВТОРАХ

***Проскурнина Елена Васильевна**, д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник;
адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8243-6339>;
e-mail: proskurnina@gmail.com

Федорова Мария Витальевна, врач акушер-гинеколог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7859-6698>;
e-mail: theklazontag@yandex.ru

Савинова Екатерина Алексеевна, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5286-516X>;
e-mail: savinova.ekaterina96@yandex.ru

Вознесенский Владимир Игоревич, канд. мед. наук, врач-онколог, акушер-гинеколог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5135-0997>;
e-mail: vlad525@gmail.com

Костюк Светлана Викторовна, д-р мед. наук, доцент, заведующая лабораторией;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>;
e-mail: svet-vk@yandex.ru

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

AUTHORS' INFO

***Elena V. Proskurnina**, MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Chief Researcher;
address: 115522, Moscow, Moskvorechye str., 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8243-6339>;
e-mail: proskurnina@gmail.com

Mariya V. Fedorova, MD, obstetrician-gynecologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7859-6698>;
e-mail: theklazontag@yandex.ru

Ekaterina A. Savinova, MD, research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5286-516X>;
e-mail: savinova.ekaterina96@yandex.ru

Vladimir I. Voznesenskii, MD, Cand. Sci. (Med.), oncologist, obstetrician-gynecologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5135-0997>;
e-mail: vlad525@gmail.com

Svetlana V. Kostyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Head of the Laboratory;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>;
e-mail: svet-vk@yandex.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-145-154>

Особенности контрацептивного поведения у девушек — студенток медицинских вузов

Н.А. Огадерова, Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев, Е.А. Соснова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. В работе представлен обзор современной литературы, посвящённой проблемам репродуктивного здоровья и контрацепции у девушек в России. Рассмотрены вопросы истории развития и применения контрацепции в нашей стране, проанализированы вопросы осведомлённости и выбора подходящего метода предохранения от нежелательной беременности среди студентов отечественных вузов. Представлены также данные о контрацептивных предпочтениях студентов в европейских и азиатских странах, в США. Поиск статей проходил в базах данных MEDLINE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ, eLibrary. В статье приведены также результаты собственного исследования, целью которого стало определение предпочитаемых методов контрацепции среди студенток III и V курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и оценка уровня информированности в вопросе планирования беременности.

Материалы и методы. Проведено анонимное онлайн-анкетирование среди девушек III и V курсов Сеченовского Университета. Проанализированы 360 анкет (заполненных на платформе Яндекс.Формы) студенток в возрасте от 19 до 24 лет.

Результаты. Изучены анкеты 176 студенток III курса и 184 студенток V курса. Большинство (72,2%) студенток III курса и 83,8% — V курса имели опыт сексуальных отношений. Основными методами контрацепции среди студенток III и V курса стали барьерный метод и прерванный половой акт, гормональные методы контрацепции использовались редко (около 10% опрошенных), опыта использования внутриматочных контрацептивов и спермицидов не отмечено.

Заключение. Недостаточная осведомлённость студентов медицинского вуза о современных и надёжных методах контрацепции и предпочтение низкоэффективных методов свидетельствуют о необходимости освещения вопросов репродуктивного здоровья с первых курсов обучения.

Ключевые слова: методы контрацепции; информированность; использование; студенты.

Как цитировать:

Огадерова Н.А., Свидинская Е.А., Агеев М.Б., Соснова Е.А. Особенности контрацептивного поведения у девушек — студенток медицинских вузов // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 145–154. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-145-154

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-145-154>

Peculiarities of contraceptive behavior among female medical students

Nadezhda A. Ogaderova, Evgeniya A. Svidinskaya, Mikhail B. Ageev, Elena A. Sosnova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: This paper presents a review of the current literature on reproductive health problems and contraception in Russian girls. The history of the development and use of contraception in our country was considered, and the awareness, and choice of a suitable method of protection against unwanted pregnancies among Russian university students were analyzed. In addition, data on the contraceptive preferences of students in Europe, Asia, and United States were presented. The MEDLINE, Global Health, CyberLeninka, RSCI, and eLibrary databases were searched for papers. Moreover, this review presents the results of the authors' study aimed at determining the contraception methods preferred by third- and fifth-year female students of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) and assessing the level of awareness on pregnancy planning.

MATERIALS AND METHODS: An anonymous online questionnaire was administered to third- and fifth-year girls at Sechenov University. A total of 360 questionnaires (filled out on the Yandex.Forms platform) administered to female students aged 19–24 years were analyzed.

RESULTS: The questionnaires of 176 third- and 184 fifth-year female students were evaluated. The majority of the third-year (72.2%) and fifth-year (83.8%) students had sexual experiences. The main contraception methods among third- and fifth-year female students were barrier methods and interrupted intercourse, hormonal methods of contraception were rarely used (up to 10% of the respondents), and no experience in using intrauterine contraceptives and spermicides was reported.

CONCLUSIONS: The lack of awareness among medical students on modern and reliable contraception methods and their preference for ineffective methods indicate the need to cover reproductive health issues from the first year of study.

Keywords: awareness; contraceptive methods; students; use.

To cite this article:

Ogaderova NA, Svidinskaya EA, Ageev MB, Sosnova EA. Peculiarities of contraceptive behavior among female medical students. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):145–154. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-145-154

Received: 07.02.2023

Accepted: 21.04.2023

Published: 25.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость выбора надёжного метода контрацепции для длительного использования связана с тем, что девушки и молодые женщины откладывают рождение первого ребёнка в лучшем случае до 25–30 лет, а в последние годы прослеживается тенденция первых родов в возрасте 35 лет и старше. С начала половой жизни до первых запланированных родов часто проходит минимум 10–15 лет, в течение которых женщинам необходимо не только предохранение от нежелательной беременности, но и сохранение репродуктивного здоровья. При правильно подобранном методе контрацепции есть возможность не только избежать нежелательной беременности, но и получить положительные неконтрацептивные эффекты от гормональной контрацепции, такие как профилактика рака эндометрия, рака яичников, улучшение качества кожи и волос, регулярный менструальный цикл, профилактика анемии за счёт снижения ежемесячной кровопотери, нивелирование симптомов предменструального синдрома (ПМС) [1–5].

Несмотря на достаточное количество информации и широкую доступность любых средств контрацепции, большинство девушек до сих пор отдаёт предпочтение прерванному половому акту и презервативу [6–8]. Гормональная контрацепция используется редко, к её назначению врачи до сих пор относятся с осторожностью. Внутриматочную контрацепцию (ВМК) гинекологи традиционно рекомендуют только определённому кругу женщин — замужним и имеющим детей, что резко ограничивает использование данного высокоэффективного метода контрацепции у молодежи. Химические средства контрацепции остаются непопулярными, хотя их эффективность сопоставима с использованием презервативов, а совместное применение обеспечивает высокий контрацептивный эффект.

ИСТОРИЯ КОНТРАЦЕПЦИИ В РОССИИ

Долгое время основным методом регулирования рождаемости было искусственное прерывание беременности, Россия первой в мире в 1920 году легализовала право на аборт по желанию женщины [3]. Многие десятилетия аборты были единственным способом «планирования» рождаемости. Официальная статистика регистрировала очень высокие показатели числа абортов в 1970–1980-е годы; в конце 1980-х годов на одну женщину за весь репродуктивный период приходилось в среднем 3,4 аборта [3, 4].

Наиболее эффективная и надёжная гормональная контрацепция в России появилась в конце 1960-х — начале 1970-х годов. С 1990 года проблема развития и внедрения гормональной контрацепции начала решаться на государственном уровне. В 1992 году была создана Российская ассоциация «Планирование семьи», но высокий уровень

«гормонофобии» сделал этот метод контрацепции «изгоем». Наиболее популярной оставалась внутриматочная контрацепция — до 40–50% пользователей. ВМК сыграла немаловажную роль в профилактике абортов, однако поскольку использовалась без учёта противопоказаний и динамического наблюдения, нередко сопровождалась осложнениями [9].

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН В XXI ВЕКЕ

Большинство молодых женщин в России знают, что такое контрацепция, отрицательно относятся к абортам и готовы использовать методы предохранения от беременности, за исключением очень малого числа женщин, отвергающих контрацепцию по религиозным соображениям. Если же говорить о методах контрацепции, то лидируют среднеэффективные (презервативы) и низкоэффективные методы (прерванный половой акт, календарный метод), а высокоэффективные методы (гормональная и внутриматочная контрацепция) применяются редко [4, 10–13].

В одном из последних крупномасштабных исследований репродуктивного здоровья («Репродуктивное здоровье населения России», 2011 г.) продемонстрировано, что российские женщины очень хорошо информированы о методах контрацепции, практически все (99,5%) женщины слышали хотя бы об одном современном методе. В то же время проблема абортов остаётся очень острой: по официальным данным Росстата в 2018 году частота абортов в возрасте 15–49 лет составила 19 на 1000 женщин, то есть на 100 рождений в России приходится 41 прерванная беременность, а это значит, что примерно 29% зачатий завершилось прерыванием. В России самый высокий среди развитых стран мира коэффициент абортов в возрастных интервалах 30–34 и 35–39 лет. Особое внимание надо обратить на то, что доля абортов, проведённых при помощи щадящего медикаментозного метода, составила всего 25% искусственных абортов, сделанных в срок до 12 нед беременности. Эти данные являются следствием использования низкоэффективных методов контрацепции или её полного отсутствия [3, 4, 14].

«По данным опросов лидером среди контрацептивов является презерватив — его применяют 37,6% пар, вторым по распространённости методом является прерванный половой акт (19,7%), 10,3% всех женщин репродуктивного возраста использовали внутриматочные спирали (ВМС) и 12,9% женщин — гормональные противозачаточные средства» [3].

Среди женщин, состоявших в официальном браке, самым популярным методом контрацепции также оказался презерватив; в момент опроса его использовала каждая четвёртая (25%) из замужних женщин, распространённость ВМС (14%) и оральных контрацептивов (13%) была

относительно низкой. Отмечено, что использование контрацепции увеличивается с ростом уровня образования, хотя даже в группе с самым низким уровнем образования большинство (61%) женщин используют контрацепцию [4].

Если рассмотреть источник информации и консультирования по вопросам предохранения от нежелательной беременности, то женщины в возрасте 15–44 лет получают информацию из Интернета, от подруг (20%) или врача (17%). Это во многом объясняет, что значительная доля (41%) респондентов считала, что календарный метод надёжный, а более половины (55%) считали прерванный половой акт эффективным [4, 13].

КОНТРАЦЕПТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ СТУДЕНТОВ

В своей работе мы не случайно обратили внимание на студентов, так как репродуктивное поведение и здоровье современной молодежи будет определять демографическую ситуацию в стране. Авторы исследования «Репродуктивное здоровье населения России» (2011) отметили один интересный факт: «Средний возраст при рождении первого ребёнка значительно выше среди женщин с высшим образованием (25,1 года), чем среди женщин с образованием ниже среднего (20,9 года), хотя различия по уровню образования не так ярко выражены, как в случае с возрастом при первом сексуальном контакте и первом брачном союзе» [4].

Согласно ответам респондентов другого исследования, к 17 годам четверть российских молодых женщин уже имели сексуальный опыт; только 59% опрошенных молодых женщин в возрасте 15–24 лет, имеющих сексуальный опыт, сообщили, что при первом половом контакте они или их партнёры использовали те или иные методы контрацепции [13].

Мы проанализировали исследования, посвящённые выбору контрацептива среди студентов в России за последние 5 лет. В апреле 2018 года проведено анкетирование учащихся IV и VI курсов лечебно-профилактического и педиатрического факультетов Уральского государственного медицинского университета. Авторы получили следующие данные: «...Среди девушек наиболее популярным видом контрацепции также являлась барьерная контрацепция (63%), 38,4% девушек предпочитают применять противозачаточные таблетки. Несмотря на доказанную низкую эффективность прерванного полового акта как метода контрацепции, его используют 16,1% юношей и 11,6% девушек — студентов медицинского университета». Нас заинтересовал тот факт, что около 80% юношей и девушек, участвовавших в опросе, узнают о средствах контрацепции от партнёра или партнёрши. Девушки предпочитали консультироваться по данному вопросу с врачом (62,8%), со сверстниками (59,3%), а также получать информацию из средств массовой информации и Интернета.

Авторы приходят к неутешительному выводу, что «...среди студентов-медиков нет чёткого понимания о безопасности и незначительном количестве побочных эффектов при приёме гормональной контрацепции» [15].

Одно из исследований проведено в Белоруссии, в нём авторы получили схожие результаты; в декабре 2020 года ими проведён опрос 115 студенток I–VI курсов Гродненского государственного медицинского университета. Выяснилось отношение студенток университета к контрацепции в целом и её методам. Авторами получены следующие данные: в качестве основного метода контрацепции использовались презервативы (81,4%); биологический, или календарный, метод (24,4%); прерванный половой акт (16,3%); оральные контрацептивы (4,7%); внутриматочные спирали (1,2%). Посткоитальной контрацепцией (экстренной контрацепцией) пользовались 15,4%. Авторы отмечают, что почти половина студенток использует ненадёжные методы контрацепции, большинство девушек не пользуются посткоитальной контрацепцией [16].

При изучении контрацептивного поведения студенток Тверского государственного медицинского университета в 2018 году авторы выяснили, что наиболее применяемыми методами контрацепции стали барьерный метод, прерванный половой акт, в том числе в сочетании с другими методами, и гормональная контрацепция. Мы обратили внимание, что большинство девушек выбирали метод контрацепции самостоятельно, остальные — по совету гинеколога или руководствуясь приемлемой ценой препарата; наиболее частыми причинами использования выбранных методов контрацепции были предупреждение нежелательной беременности, защита от инфекций, передающихся половым путём (ИППП) и лечение гинекологических заболеваний; о побочных эффектах выбранного метода осведомлены почти 90% опрошенных [17].

Г.З. Мурзина и соавт. (2020) провели социологическое анкетирование 161 студента Ижевской государственной медицинской академии. Студентам I и IV курса предложили заполнить авторскую анкету «Мое репродуктивное здоровье». В своих ответах большинство студентов I и IV курсов сходятся во мнении, что можно было бы лучше информировать учащихся, студентов по проблеме репродуктивного здоровья в СМИ, школах, университетах, на телевидении. К сожалению, исходя из ответов, для 43,5% студентов I курса аборт служит контролем над рождаемостью. В целом прослеживается тенденция, что студенты IV курса более грамотно отвечают на вопросы, чаще дают правильные ответы. Авторы отмечают, что студенты-медики представляют собой одну из групп риска по снижению репродуктивного здоровья, частично ввиду интенсивного и напряжённого характера учебного процесса и отсутствия свободного времени [18].

Масштабное исследование проведено в 2020 году в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете — анкетирование

502 студенток. Авторы выяснили, что большинство девушек отдаёт свое предпочтение в качестве метода контрацепции презервативам — 273 (49%), на втором месте оказался прерванный половой акт — 126 (22%), а на третьем месте по распространённости оказались комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — 115 (21%). Также установлено, что треть девушек использовали хотя бы раз в жизни посткоитальную контрацепцию. В ответах прослеживается неутешительная тенденция касательно выбора метода контрацепции: 285 (54%) девушек принимали решение самостоятельно, к врачу обратились лишь 167 (31%) [5].

В 2020 году в Волгограде на базе Волгоградского государственного медицинского университета проведено исследование, целью которого стало изучение репродуктивного поведения и информированности студентов-медиков о методах контрацепции. Все опрошенные 208 студенток-медиков V курса были знакомы с понятием «контрацепция» и считали её надёжным методом профилактики абортов. В качестве самого эффективного метода 79,5% девушек назвали гормональную контрацепцию, тогда как готовы были её использовать лишь 6,3% опрошенных. Полученные результаты во многом схожи с результатами, полученными в других опросах: 35,6% девушек применяли в качестве контрацептива мужской презерватив, далее — прерванный половой акт (27,8%), на третьем месте — календарный метод (13,1%). Заслуживает внимания тот факт, что большинство студенток не использовали гормональную контрацепцию из-за риска отрицательного влияния на здоровье (увеличение массы тела, риск тромбозов, развитие опухолей различной локализации), а при выборе метода контрацепции половина опрошенных девушек использовали сеть Интернет. Авторы также приводят интересные данные — по мнению 33,6% студенток, негативное отношение к гормональной контрацепции внесли преподаватели «других» кафедр, тогда как о положительных неконтрацептивных эффектах большинство (68,7%) студенток узнали от преподавателей кафедры акушерства и гинекологии [19].

С.В. Копань и соавт. (2021) по результатам анкетирования пришли к неутешительным выводам: «Несмотря на обучение в медицинском вузе, студентки отмечают выраженную гормонофобию и, к сожалению, мало осведомлены о путях снижения осложнений при использовании гормональной контрацепции». Поскольку они являются не только пользователями контрацепции, но и будущими врачами разных специальностей, необходимо повысить их знания в вопросах безопасности при выборе контрацептивного метода [19].

В другой работе С.С. Аганезов и соавт. (2016) определяли предпочтения и уровень информированности о средствах контрацепции среди сексуально активной молодёжи России и европейских стран. Всего на вопросы анкеты ответили 213 студентов медицинских вузов, из них

156 российских и 57 зарубежных. По результатам заполненных анкет самым популярным методом контрацепции стали презервативы (в России 61,1%, в Европе 81,1%), использование презерватива как монокомпонентного метода контрацепции в 3 раза чаще отмечали российские студентки, чем зарубежные. Авторы отметили, что европейские студентки не используют прерванный половой акт как единственный метод предохранения от беременности, в то время как российские студентки сообщили об этом в 7,9% случаев. Анализ предпочтений выявил трехкратное превышение частоты использования комбинированной гормональной контрацепции европейскими студентками по сравнению с российскими (соответственно 86,5 и 29,3%). Разрыв в частоте применения отражает в целом низкое использование женщинами России гормональной контрацепции, в том числе в связи с недостатком знаний и наличием «гормонофобии» [13].

Одно из недавних масштабных исследований проведено Е.П. Шиховой и Е.А. Тверитиным в 2021 году в Екатеринбурге на базе Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества и Уральского государственного медицинского университета. В исследовании приняли участие студенты уральских, московских и петербургских вузов, обработано 537 анкет, целью работы стала оценка грамотности студентов вузов разных специальностей в вопросах репродуктивного здоровья. Результаты анкетирования говорят о том, что большинство студентов удовлетворены своим текущим уровнем знаний о контрацепции, а основной источник знаний о контрацепции и планировании семьи — Интернет. При сравнении ответов в группах студенты-медики чаще всего указывали, что получают информацию от преподавателей и из телевизионных передач. На вопрос о предпочитаемых методах контрацепции большинство указали на барьерные методы (презервативы) и прерванный половой акт. На вопрос об использовании контрацептивов при последнем половом контакте 26% студентов указали, что не использовали средства контрацепции. Среди причин отказа 17% респонденток указали, что во время последнего сексуального контакта средств контрацепции под рукой не оказалось, а 45% ответили, что доверяли партнёру [20].

В 2018 году А.А. Шмидт и соавт. сравнили контрацептивные предпочтения студенток I и VI курсов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Материалом исследования послужили результаты ежегодных медицинских профилактических осмотров и добровольного анонимного анкетирования 200 студенток I курса и 164 студенток VI курса. Ожидается, что самым распространённым методом контрацепции в 1-й и 2-й группах был мужской презерватив. К сожалению, студентки старших курсов значительно чаще использовали прерванный половой акт (47%), чем студентки младших курсов (6,7%), КОК использовали 23% студенток

VI курса и 10% студенток I курса. Календарный метод контрацепции и вагинальные спермициды применялись в единичных случаях, внутриматочная контрацепция не использовалась [21].

Нас заинтересовало исследование 2018 года, выполненное С.С. Аганезовым и соавт., посвящённое вопросам экстренной контрацепции (ЭК). В анкетировании приняли участие 408 человек (мужчин и женщин) в возрасте от 25 до 65 лет, как с высшим медицинским образованием, так и без медицинского образования. Весьма необычным оказался полученный результат опроса: «Среди врачей случайные беременности в 1,5 раза чаще, чем у лиц без ВМО (высшего медицинского образования), завершались искусственными абортми и в 2 раза реже родами». В ходе анкетирования получены данные об опыте использования средств ЭК: 49,8% всех опрошенных женщин, как с ВМО, так и без такового, использовали средства ЭК, при этом две трети женщин (69%) применяли этот метод неоднократно. Возможно, такой высокий показатель говорит о том, что рутинно применяются низкоэффективные методы предохранения. При анализе ответов на теоретические вопросы о методе ЭК выявлено, что как врачи, так и люди без ВМО имеют ложные представления о возможных серьёзных последствиях использования ЭК. Удивительно, что каждый четвёртый (25%) акушер-гинеколог также полагает, что неоднократное использование ЭК ведёт к нарушению репродуктивной функции [22].

Приверженность к плановым высокоэффективным методам контрацепции в нашей стране невысока: в 2015 году гормональные контрацептивы использовали 12,8% женщин репродуктивного возраста, а внутриматочные средства — 11,2% [10].

Для полноты картины мы кратко проанализировали особенности контрацептивного поведения студентов в разных странах. Эксперты ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) в гайдлайнах 2018 года рекомендуют гормональную контрацепцию пролонгированного действия в качестве чрезвычайно эффективного и безопасного метода у молодых женщин с высоким риском нежелательной беременности [23]. По данным различных исследований можно судить о популярности того или иного метода контрацепции среди студентов в различных странах: 55,4% сексуально активных студентов ирландских вузов используют презервативы, 39,6% — КОК, 9,1% — прерванный половой акт, 4,4% — ЭК [24]. Студенты, находящиеся в отношениях, чаще всего использовали в качестве контрацепции прерванный половой акт (67,9%) и длительно действующие обратимые контрацептивы (63,3%). Презервативы были наиболее популярным методом контрацепции среди студентов без пары (50,2%), как и методы ЭК (59,3%) [24].

Среди студентов турецких университетов наблюдалась неоднозначная ситуация, связанная с культурными и религиозными особенностями. Возраст начала половой жизни — 17–24 года; 10,9% девушек имели опыт

искусственного прерывания беременности. Студенты получали информацию о контрацепции наиболее часто от сверстников, из школы и Интернета. Опыт использования методов ЭК имели 20,3% студентов, среди них 41,5% использовали ЭК однократно, а 58,4% — 2 раза и более [26].

Среди сексуально активных студенток в США наблюдается другая ситуация: 49,8% использовали КОК, 47,5% — презервативы, около 10% респондентов — прерванный половой акт. A.D. Craig и соавт. (2014) оценили уровень осведомлённости и общих знаний о методах контрацепции среди молодых женщин: уровень знаний девушек в возрасте 18–19 лет в сравнении с таковым у молодых женщин 20–29 лет был достоверно ниже [27]. В качестве основной причины незащищённого полового акта девушки говорили о нежелании партнёра-мужчины пользоваться противозачаточными средствами. Некоторые исследования показали, что в гетеросексуальных отношениях мужчины считают контрацепцию преимущественно женской ответственностью. Девушки, имевшие беременность в анамнезе, показали более низкую осведомлённость о способах контрацепции [28]. В США проводилось исследование о влиянии уровня образования на осведомлённость о методах контрацепции: сравнивали группы «не студенты» (учреждения, где срок обучения 2 года) и «студенты» (учреждения, где срок обучения 4 года). Установлено, что частота использования презервативов в этих группах одинакова, тогда как участники группы «не студенты» начинали половую жизнь достоверно раньше [29].

В Корее сексуально активные студенты чаще всего используют презервативы, КОК и календарный метод [30].

Основные высокоэффективные методы контрацепции (гормональная, внутриматочная и стерилизация) непопулярны в России, тогда как велика доля относительно ненадёжных методов: россияне из всего разнообразия отдают предпочтение презервативу и естественным методам контрацепции. Многие до сих пор не верят в безопасность современной гормональной и внутриматочной контрацепции [3].

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Неоднократно обсуждая на занятиях по акушерству и гинекологии тему репродуктивного здоровья и различные методы контрацепции, мы пришли к выводу, что многие студенты недостаточно осведомлены о современных средствах регулирования рождаемости, настороженно относятся к гормональной контрацепции и выбирают для себя низкоэффективные средства контрацепции. В связи с этим целью нашей работы стало определение предпочтительных методов контрацепции среди студенток III и V курсов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и оценка уровня их информированности в вопросе планирования беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анонимное онлайн-анкетирование среди девушек — студенток III и V курсов Сеченовского Университета. Проанализировано 360 анкет (заполненных на платформе Яндекс.Формы) студенток в возрасте от 19 до 24 лет, из них 176 студенток III курса и 184 студентки V курса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство (72,2%) студенток III курса и 83,8% студенток V курса имели опыт сексуальных отношений; у 60% девушек был постоянный половой партнёр, 4,5% девушек III курса и 13,5% студенток V курса состояли в зарегистрированном браке, у 17,6% студенток постоянного полового партнёра не было. Беременность в течение ближайшего года планировали только 15 (4%) девушек, для остальных актуален вопрос надёжной контрацепции. При выборе метода контрацепции в паре совместное решение с половым партнёром принимали около половины девушек, более 20% девушек выбирали метод контрацепции самостоятельно. Информацию о подходящем контрацептиве 27% девушек III курса и 34% студенток V курса искали самостоятельно (интернет-ресурсы, форумы и т.д.), около 20% консультировались с врачом, 15% прислушивались к советам подруг, 15% изучали специальную медицинскую литературу. Наиболее популярным методом контрацепции у студенток III курса оказался барьерный метод, им пользовались 39,6% пар, ещё 16,7% пар предохранялись посредством прерванного полового акта, 10,8% использовали гормональную контрацепцию. Основным способом предохранения от нежелательной беременности у студенток V курса также был барьерный метод — 46% девушек, у 20,3% пар — прерванный половой акт, 15,3% студенток использовали гормональную контрацепцию.

При анализе уровня знаний о подборе контрацептивов 11,4% опрошенных III курса не владели информацией о механизме метода контрацепции, использующегося в данный момент; 48,3% девушек считали, что им нужна дополнительная информация о выборе оптимального метода контрацепции. Среди студенток V курса подавляющее большинство владели всей необходимой информацией и только 5% опрошенных нуждались в дополнительных знаниях. Большинство (60%) студенток оказались довольными выбранным методом предохранения от нежелательной беременности.

Установлено, что основными методами контрацепции среди студенток III и V курсов стали барьерный метод и прерванный половой акт, гормональные методы контрацепции использовались редко (около 10% опрошенных), опыта использования внутриматочных контрацептивов и спермицидов не было. Учитывая то, что опрос проводился среди студенток медицинского вуза, нас удивил выбор прерванного полового акта в качестве популярного метода контрацепции, тогда как 75% студенток V курса

владели необходимой информацией о методах предохранения от нежелательной беременности. Среди студенток III курса около половины опрошенных (48,3%) нуждались в дополнительной информации. Мы связали это с тем, что студенты на IV–VI курсах проходят курс по акушерству и гинекологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы всё больше внимания уделяется репродуктивному здоровью населения, особенно молодежи. Тенденции последних лет к откладыванию материнства, непопулярность многодетности, планирование только одного, редко двух детей в семье могут привести к закономерному снижению численности населения. В связи с этим особенно важно максимально сохранить здоровье девушек — не только как репродуктивный потенциал, но и залог рождения здоровых детей.

В работах последних десятилетий авторы всё чаще приходят к выводу, что в течение условных 10 лет до рождения ребёнка женщина должна не только получать надёжную и эффективную контрацепцию, но и быть защищена от развития гинекологической патологии, которая так «омолодилась» в последнее время.

Данные, полученные в нашей работе, во многом схожи с данными, полученными в других вузах нашей страны. При анализе статей по выбору методов контрацепции студентами в университетах Европы, США и стран Азии оказалось, что большинство студентов относится к своему здоровью более ответственно, выбирая высокоэффективные методы контрацепции [31–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточная осведомлённость студентов медицинского вуза о возможностях применения различных видов гормональных контрацептивов и использование низкоэффективных методов контрацепции свидетельствуют о необходимости изучения методов контрацепции с первых курсов обучения.

На наш взгляд, введение курса или цикла лекций по современным методам контрацепции, независимо от будущей специализации выпускников медицинских вузов, крайне важно как с точки зрения сохранения репродуктивного здоровья самих студентов, так и для грамотного консультирования будущих пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Концепция и дизайн исследования — Агеев М.Б., Огадерова Н.А.; сбор и обработка материала — Огадерова Н.А., Свидинская Е.А.; статистическая обработка — Огадерова Н.А.;

написание текста — Свидинская Е.А.; редактирование — Сонова Е.А.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Concept and design of the study — Ageev M.B., Ogaderova N.A.; collection and processing of material — Ogaderova N.A., Svidinskaya E.A.; statistical processing — Ogaderova N.A.; writing the text — Svidinskaya E.A.; editing — Sosnova E.A.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уварова Е.В. Аборты у юных и молодых женщин: проблемы и пути решения // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. № 4 (63). С. 10–22.
2. Прилепская В.Н., Серов В.Н., Назарова М.Н., и др. Руководство по контрацепции. 4-е изд., доп. Прилепская В.Н., ред. Москва: МЕДпресс-информ, 2017.
3. Сакевич В.И., Денисов Б.П. Репродуктивное здоровье населения и проблема абортов в России: новейшие тенденции // Социологические исследования. 2019. № 11. С. 140–151. doi: 10.31857/S013216250007457-5
4. Федеральная служба государственной статистики (Росстат), Министерство здравоохранения Российской Федерации. Репродуктивное здоровье населения России 2011. Резюме отчёта. Статистика России, 2012.
5. Хромова М.И. Выбор метода контрацепции среди студенток СпБГПМУ // Forcipe. 2021. Т. 4, Спецвыпуск. С. 105.
6. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е издание, 2015 г. Пер. с англ. Женева: ВОЗ, 2017.
7. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020.
8. Савельева Г.М., Аполихина И.А., Баранов И.И., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., ред. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019.
9. Прилепская В.Н. Эволюция контрацепции в России // Медицинский оппонент. 2018. № 4. С. 16–21.
10. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава Российской Федерации. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Статистический сборник. Москва, 2016.
11. Токова З.З., Прилепская В.Н., Гата А.С., Кузмин А.А. Статистика современных методов контрацепции в федеральных округах России // Гинекология. 2016. Т. 18, № 4. С. 68–71.
12. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование) // Акушерство и гинекология. 2016. № 2. С. 108–113. doi: 10.18565/aig.2016.2.108-113
13. Аганезов С.С., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. Контрацепция среди молодежи: предпочтения и знания // Акушерство и гинекология. 2016. № 4. С. 126–132. doi: 10.18565/aig.2016.4.126-132
14. Денисов Б.П., Сакевич В.И. Аборты в постсоветской России: есть ли основания для оптимизма? // Демографическое обозрение. 2014. Т. 1, № 1. С. 144–169.
15. Обоскалова Т.А., Прохорова О.В. Репродуктивное поведение студентов медицинского вуза: реалии контрацептивного выбора // Гинекология. 2018. Т. 20, № 3. С. 16–20. doi: 10.26442/2079-5696_2018.3.16-20
16. Хмарик А.И., Чепик А.В. Отношение студенток университета к контрацепции в целом и её методам по данным анкетирования студенток университета // German International Journal of Modern Science. 2021. № 11. Р. 12–14. doi: 10.24412/2701-8369-2021-11-1-12-14
17. Блохина Т.В., Ильясова З.Ю., Мещерякова А.А., Новикова А.В. Контрацепция среди студенток Тверского ГМУ: предпочтения и информированность. В сб.: «Молодежь, наука, медицина»: Материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием; Апрель 17–18, 2019; Тверь. С. 137–139. Изд. Тверского государственного медицинского университета, 2019.
18. Мурзина Г.З., Стрелкова С.Д., Попова Н.М. Информированность студентов медицинского вуза о проблеме репродуктивного здоровья // Modern Science. 2020. № 10-1. С. 240–243.
19. Копань С.В., Андреева М.В., Тихаева К.Ю., Шевцова Е.П. Студенческий взгляд на современную контрацепцию // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17, № 1. С. 33–39. doi: 10.33029/1816-2134-2021-17-1-33-39
20. Шихова Е.П., Тверитин Е.А. Репродуктивное здоровье и репродуктивная культура студентов: тактика профилактических мероприятий // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 4. С. 573–582. doi: 10.23888/HMJ202194573-582
21. Шмидт А.А., Джигкаев М.А., Харкевич О.Н. Сравнительная характеристика репродуктивного здоровья и контрацептивного поведения студенток младших и старших курсов // Таврический медико-биологический вестник. 2018. Т. 21, № 2-2. С. 144–152.
22. Аганезов С.С., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. Экстренная контрацепция среди врачей и людей без высшего медицинского образования // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 4. С. 34–39. doi: 10.17816/JOWD67434-39
23. ACOG Committee Opinion No. 735: Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices // Obstet Gynecol. 2018. Vol. 131, N. 5. P. e130–e139. doi: 10.1097/AOG.0000000000002632

24. McConnell R., Meaney S., O'Donoghue K. Influence of Cost on Contraceptive Choices Amongst University Students // *Ir Med J*. 2021. Vol. 114, N. 6. P. 376–382.
25. Daniels K., Abma J.C. Current contraceptive status among women aged 15–49: United States, 2015–2017. NCHS Data Brief, No. 327. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2018.
26. Garrett K.P., Widman L., Francis D.B., Noar S.M. Emergency contraception: Sources of information and perceptions of access among young adults // *Women Health*. 2016. Vol. 56, N. 6. P. 668–679. doi: 10.1080/03630242.2015.1118727
27. Craig A.D., Dehlendorf C., Borrero S., Harper C.C., Rocca C.H. Exploring young adults' contraceptive knowledge and attitudes: Disparities by race/ethnicity and age // *Women's Health Issues*. 2014. Vol. 24, N. 3. P. e281–289. doi: 10.1016/j.whi.2014.02.003
28. Sons A., Eckhardt A.L. Health literacy and knowledge of female reproduction in undergraduate students [published online ahead of print, 2021 Apr 23] // *J Am Coll Health*. 2021. P. 1–8. doi: 10.1080/07448481.2021.1909034
29. Renfro K.J., Haderxhanaj L., Coor A., et al. Sexual-risk and STI-testing behaviors of a national sample of non-students, two-year,

- and four-year college students // *J Am Coll Health*. 2022. Vol. 70, N. 2. P. 544–551. doi: 10.1080/07448481.2020.1756830
30. Hae Won Kim, Young-Jin Lee, Saem Yi Kang, et al. Relationship between the perceived severity of unwanted pregnancy and attitudes toward four contraceptive methods among unmarried university students in Korea: differences by gender and sexual experience // *J Mens Health*. 2021. Vol. 17, N. 1. P. 28–36. doi: 10.31083/jomh.v17i1.291
31. Ayalew Tegegne W. The Prevalence and Causes of Unwanted Pregnancy Among Woldia University Undergraduate Female Students: Implications for Psychosocial Intervention // *Community Health Equity Res Policy*. 2022. Vol. 42, N. 2. P. 189–193. doi: 10.1177/0272684X20972840
32. Darroch J.E., Woog V., Bankole A., Ashford L.S., Points K. Costs and Benefits of Meeting the Contraceptive Needs of Adolescents. New York, USA : Guttmacher Institute, 2016.
33. Hubacher D., Trussell J. A definition of modern contraceptive methods // *Contraception*. 2015. Vol. 92, N. 5. P. 420–421. doi: 10.1016/j.contraception.2015.08.008

REFERENCES

1. Uvarova E.V. Abortion in young women: problems and solutions. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2015;(4):10–22. (In Russ).
2. Prilepskaya VN, Serov VN, Nazarova MN, et al. *Rukovodstvo po kontratseptsii*. 4th edition, exp. Prilepskaya VN, editor. Moscow: MEDpress-inform; 2017. (In Russ).
3. Sakevich VI, Denisov BP. The Latest Trends in Reproductive Health and the Problem of Abortion in Russia. *Sociological Studies*. 2019;(11):140–151. (In Russ). doi: 10.31857/S013216250007457-5
4. Federal State Statistics Service (Rosstat), Ministry of Health of the Russian Federation. *Reproduktivnoe zdorov'e naseleniya Rossii 2011. Rezyume otcheta*. Statistika Rossii; 2012. (In Russ).
5. Khromova MI. Choosing a method of contraception among female students of St. Petersburg State Pediatric Medical University. *Forcipe*. 2021;4(S1):105. (In Russ).
6. World Health Organization. Regional Office for Europe. Medical eligibility criteria for the use of contraceptive use. 5th ed. 2015. Geneva: World Health Organization; 2017. Transl. from Engl. (In Russ).
7. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskii VE, Manukhin IB, editors. *Gynecology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ).
8. Savel'eva GM, Apolikhina IA, Baranov II, Sukhikh GT, Serov VN. *Obstetrics and gynecology. Clinical guidelines*. 4th ed., reprint. and add. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ).
9. Prilepskaya VN. The evolution of contraception in Russia. *Medical Opponent*. 2018;(4):16–21. (In Russ).
10. Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare, Russian research Institute of Health. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii*. Statistical collection. Moscow; 2016. (In Russ).
11. Tokova ZZ, Prilepskaya VN, Gata AS, Kuzemin AA. Special statistics of the modern methods of contraception in the federal districts of Russian Federation. *Gynecology*. 2016;18(4):68–71. (In Russ).
12. Dikke GB, Erofeeva LV. Contraception in modern Russia: application and awareness. Population-based research. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(2):108–113. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2016.2.108-113
13. Aganezov SS, Morotskaya AV, Aganezova NV. Contraception among young people: preferences and knowledge. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):126–132. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2016.4.126-132
14. Denisov BP, Sakevich VI. Abortion in post-Soviet Russia: is there any reason for optimism? *Demographic review*. 2014;1(1):144–169. (In Russ).
15. Oboskalova TA, Prohorova OV. Reproductive behavior of medical students: realities of contraceptive choice. *Gynecology*. 2018;20(3):16–20. (In Russ). doi: 10.26442/2079-5696_2018.3.16-20
16. Hmarik AI, Chepik AV. The attitude of university female students to contraception in general and its methods according to the survey of university female students. *German International Journal of Modern Science*. 2021;(11):12–14. (In Russ). doi: 10.24412/2701-8369-2021-11-1-12-14
17. Blokhina TV, Il'yasova ZYu, Meshcheryakova AA, Novikova AV. Contraception among female students of Tver State Medical University: preferences and awareness. In: *Molodezh', nauka, meditsina: Proceedings of the 65th All-Russian Interuniversity Student Scientific Conference with international participation*; 2019 Apr 17–18; Tver. Edition of Tver State Medical University; 2019. P. 137–139. (In Russ).
18. Murzina GZ, Strelkova SD, Popova NM. Awareness of students of a medical university about the problem of reproductive health. *Modern Science*. 2020;(10-1):240–243 (In Russ).
19. Kopan' SV, Andreeva MV, Tikhaeva KY, Shevtsova EP. Students' view of current contraception method. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2021;17(1):33–39. (In Russ). doi: 10.33029/1816-2134-2021-17-1-33-39
20. Shikhova EP, Tveritin EA. Reproductive health and reproductive culture of students: tactics of preventive activities. *Science*

of the Young (*Eruditio Juvenium*). 2021;9(4):573–582. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ202194573-582

21. Shmidt AA, Dzhigkaev MA, Kharkevich ON. Comparative characteristics of female reproductive health and contraceptive behavior among students of younger and older age groups. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2018;21(2-2):144–152. (In Russ).

22. Aganezov SS, Morotskaya AV, Aganezova NV. Emergency contraception among doctors and people without higher medical degree. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(4):34–39. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD67434-39

23. ACOG Committee Opinion No. 735: Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e130–e139. doi: 10.1097/AOG.0000000000002632

24. McConnell R, Meaney S, O'Donoghue K. Influence of Cost on Contraceptive Choices Amongst University Students. *Ir Med J*. 2021;114(6):376–382.

25. Daniels K, Abma JC. Current contraceptive status among women aged 15–49: United States, 2015–2017. NCHS Data Brief, No. 327. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2018.

26. Garrett KP, Widman L, Francis DB, Noar SM. Emergency contraception: Sources of information and perceptions of access among young adults. *Women Health*. 2016;56(6):668–679. doi: 10.1080/03630242.2015.1118727

27. Craig AD, Dehlendorf C, Borrero S, Harper CC, Rocca CH. Exploring young adults' contraceptive knowledge and attitudes: Disparities

by race/ethnicity and age. *Women's Health Issues*. 2014;24(3):e281–289. doi: 10.1016/j.whi.2014.02.003

28. Sons A, Eckhardt AL. Health literacy and knowledge of female reproduction in undergraduate students [published online ahead of print, 2021 Apr 23]. *J Am Coll Health*. 2021;1–8. doi: 10.1080/07448481.2021.1909034

29. Renfro KJ, Haderxhanaj L, Coor A, et al. Sexual-risk and STI-testing behaviors of a national sample of non-students, two-year, and four-year college students. *J Am Coll Health*. 2022;70(2):544–551. doi: 10.1080/07448481.2020.1756830

30. Hae Won Kim, Young-Jin Lee, Saem Yi Kang, et al. Relationship between the perceived severity of unwanted pregnancy and attitudes toward four contraceptive methods among unmarried university students in Korea: differences by gender and sexual experience. *J Mens Health*. 2021;17(1):28–36. doi: 10.31083/jomh.v17i1.291

31. Ayalew Tegegne W. The Prevalence and Causes of Unwanted Pregnancy Among Woldia University Undergraduate Female Students: Implications for Psychosocial Intervention. *Community Health Equity Res Policy*. 2022;42(2):189–193. doi: 10.1177/0272684X20972840

32. Darroch JE, Woog V, Bankole A, Ashford LS, Points K. *Costs and Benefits of Meeting the Contraceptive Needs of Adolescents*. New York, USA: Guttmacher Institute; 2016.

33. Hubacher D, Trussell J. A definition of modern contraceptive methods. *Contraception*. 2015;92(5):420–421. doi: 10.1016/j.contraception.2015.08.008

ОБ АВТОРАХ

***Свидинская Евгения Александровна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-1932>; e-mail: svidinskaya@gmail.com

Огадерова Надежда Александровна, студентка; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4060>; e-mail: nadia.ogadérova@yandex.ru

Агеев Михаил Борисович, канд. мед. наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-804X>; e-mail: mikhaageev@ua.ru

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>; eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

AUTHORS' INFO

***Evgeniya A. Svidinskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1; address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-1932>; e-mail: svidinskaya@gmail.com

Nadezhda A. Ogadérova, student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4060>; e-mail: nadia.ogadérova@yandex.ru

Mikhail B. Ageev, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-804X>; e-mail: mikhaageev@ua.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>; eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-155-160>

Проблемы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность»

Д.С. Похабов, Е.Б. Жибурт

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Цель исследования — оценить соответствие рекомендаций по трансфузионной терапии в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность» нормативам переливания крови и достижениям доказательной медицины в сфере трансфузиологии.

Основная часть. Авторы оценили соответствие рекомендаций по трансфузионной терапии в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)», утверждённых Минздравом РФ, нормативам по переливанию крови (законы, постановления Правительства, приказы Минздрава России, инструкции к лекарственным препаратам и медицинским изделиям).

Установлено, что вопросы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)» нуждаются в коррекции по следующим пунктам:

- заменить названия устаревших компонентов крови современными;
- рекомендовать иммуногематологическое обследование реципиента и подбор совместимых компонентов крови;
- исключить рекомендации использовать отменённые «регуляторной гильотиной» приказы Минздрава России;
- заменить термин «концентрат фактора VIII» на «криопреципитат»; для мониторинга эффективности криопреципитата использовать концентрацию фибриногена, а не активность фактора VIII;
- при описании протокола массивной трансфузии уточнить, что для получения лечебной дозы тромбоцитов нужно пулировать 4 единицы, а для получения лечебной дозы криопреципитата — 5 единиц, выделенных из дозы цельной крови;
- привести рекомендации в соответствие с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов: концентрат протромбинового комплекса и эптаког альфа активированный;
- удалить рекомендацию использовать незарегистрированный в России концентрат фибриногена.

Заключение. Точные рекомендации по переливанию крови повысят эффективность лечения пациенток с внематочной беременностью.

Ключевые слова: внематочная (эктопическая) беременность; клинические рекомендации; кровь; переливание крови; эритроциты; тромбоциты; криопреципитат.

Как цитировать:

Похабов Д.С., Жибурт Е.Б. Проблемы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность» // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 155–160. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-155-160

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-155-160>

Blood transfusion problems in the clinical recommendations “Extrauterine (ectopic) pregnancy”

Dmitrii S. Pokhabov, Evgenii B. Zhiburt

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: This study aimed to assess compliance to transfusion therapy recommendations in the clinical guidelines “Extrauterine (ectopic) pregnancy” with blood transfusion standards and the achievements of evidence-based medicine in transfusiology.

THE MAIN PART: The study assessed the compliance to recommendations on transfusion therapy in the clinical guidelines “Extrauterine (ectopic) pregnancy — 2021–2022–2023 (01.07.2021)” with blood transfusion guidelines approved by the Russian Ministry of Health (laws, governmental decrees, orders of the Russian Ministry of Health, and instructions on medicines, and medical devices).

It was found that the issues of blood transfusion in the clinical recommendations “Ectopic (ectopic) pregnancy — 2021–2022–2023 (01.07.2021)” need correction on the following points:

- replace the names of obsolete blood components with current ones;
- replace obsolete blood components with modern ones;
- provide recommendations on immunohematological examination of the recipient and selection of compatible blood components;
- exclude recommendations to use the cancelled “regulatory guillotine” orders of the the Ministry of Health of Russia;
- replace the term “factor VIII concentrate” with “cryoprecipitate” and use fibrinogen concentration rather than factor VIII activity to monitor the efficiency of cryoprecipitate;
- when describing a massive transfusion protocol, clarify that four units must be pooled to obtain a therapeutic dose of platelets, and five units extracted from a dose of whole blood must be pooled to obtain a therapeutic dose of cryoprecipitate;
- bring the recommendations in accordance with the instructions for the medical use of prothrombin complex concentrate and eptacog alfa activated;
- remove the recommendation to use fibrinogen concentrates not registered in Russia.

CONCLUSIONS: Precise recommendations for blood transfusion will improve the treatment of patients with ectopic pregnancy.

Keywords: ectopic pregnancy; guidelines; blood; blood transfusion; red blood cells; platelets; cryoprecipitate.

To cite this article:

Pokhabov DS, Zhiburt EB. Blood transfusion problems in the Clinical recommendations “Extrauterine (ectopic) pregnancy”. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):155–160. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-155-160

Received: 14.12.2022

Accepted: 02.04.2023

Published: 25.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации важны, поскольку на их основе организуется и оказывается медицинская помощь, а также разрабатывается стандарт медицинской помощи.

Стандарт медицинской помощи включает в себя усреднённые показатели частоты предоставления и кратности применения компонентов крови¹.

Клинические рекомендации определяют, какие именно компоненты крови нужно применять, с учётом 6 способов дополнительной обработки:

- лейкоредуцированные;
- патоген-редуцированные;
- микрофильтрованные;
- облучённые;
- отмытые;
- заготовленные с замещением плазмы донора добавочными растворами².

При внематочной беременности высок риск массивного кровотечения и соответственно потребность в трансфузионной терапии [1–3].

Цель исследования — оценить соответствие рекомендаций по трансфузионной терапии в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)»², утверждённых Минздравом РФ, нормативам переливания крови и достижениям доказательной медицины в сфере трансфузиологии.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Авторы оценили соответствие рекомендаций по трансфузионной терапии в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)»³, утверждённых Минздравом РФ нормативам переливания крови (законы, постановления Правительства, приказы Минздрава России, инструкции к лекарственным препаратам и медицинским изделиям).

В целом, рекомендации информативны и профессиональны, как и многие нормативы по акушерству и гинекологии. Тем досаднее отдельные недостатки в сфере трансфузиологии, о которых речь пойдёт ниже.

В перечень рекомендованных лабораторных исследований входят клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмма, позволяющие определить

показания и оценить эффективность гемокомпонентной терапии. Однако вовсе не упомянуты обязательные иммуногематологические исследования⁴: определение фенотипа систем групп крови ABO и Rh, скрининг и идентификация нерегулярных антител к эритроцитам, не прямой антиглобулиновый тест.

При поступлении пациента в стационар рекомендовано определять «группу крови и резус-фактор», но вновь отсутствуют регламентированные: определение антигенов K, C, c, E, e, скрининг и идентификация нерегулярных антител к эритроцитам, не прямой антиглобулиновый тест.

Алгоритмы организации трансфузионной терапии с участием врача-трансфузиолога описаны верно, в отличие от многих других клинических рекомендаций [4].

При определении массивной кровопотери вряд ли уместна ссылка на отменённый норматив⁵.

Следует отредактировать яркий, но неточный тезис: «Оставаться в пределах «золотого часа». Время — вот приоритетная цель в борьбе с кровотечением, а не объём кровопотери». Чтобы «остаться в пределах часа», нужна машина времени; и вряд ли время, а не здоровье пациента может быть целью врача, и т. п.

Есть несколько ошибок в рекомендации:

«При массивной, критической кровопотере более 1500–2000 мл ... нужно как можно раньше (минуты) начать введение компонентов крови (СЗП, эритроцитарная масса, тромбоциты и фактор свертывания крови VIII** в соотношении 1:1:1:1) (имеются в виду эффективные лечебные дозы)».

Недостатки эритроцитной массы:

- содержащаяся в ней плазма не только ухудшает качество хранящихся в ней эритроцитов, но и может вызвать трансфузионные реакции: аллергии, повреждение лёгких и пр.;
- наличие лейкоцитов, вызывающих риск аллоиммунизации реципиента, фебрильных трансфузионных реакций и передачи внутриклеточных вирусов, в первую очередь группы герпеса;
- короткий срок хранения, обусловленный снижающимся качеством эритроцитов, что усложняет логистику и управление запасами компонентов крови, повышает вероятность их списания.

Этих недостатков лишено переливание лейкоцелизированной эритроцитной взвеси с добавочным

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст. 37.

² Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», п. 88.

³ Клинические рекомендации «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)», утверждённые МЗ РФ в 2021 г.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) её компонентов».

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов» отменён постановлением Правительства РФ от 4 июля 2020 года № 986 с 1 января 2021 года.

Таблица 1. Современные технологии повышения качества компонентов крови**Table 1.** Modern technologies for improving the quality of blood components

Технология	Компоненты крови			
	эритроциты	тромбоциты	плазма	криопреципитат
Добавочный раствор	+	+	—	—
Инактивация патогенов	—	+	+	+
Лейкодеплеция	+	+	+	+
Облучение	+	+	—	—
Аферез	+	+	+	+
Пулирование	—	+	+	+
Криоконсервирование	+	+	+	+
Детские дозы	+	+	+	+

Примечание. «+» — технология применима к данному компоненту крови; «—» — технология не применима к данному компоненту (например, инактивация патогенов сегодня доступна лишь в отношении оптически прозрачных сред; соответственно, врачи могут (и мы рекомендуем) заказывать для переливания патоген-редуцированные тромбоциты и плазму, но не эритроциты; технологии инактивации патогенов в донорских эритроцитах ещё нет).

Note. "+" — the technology is applicable to this blood component; "—" — the technology is not applicable to this component (for example, pathogen inactivation is currently available only in relation to optically transparent media; accordingly, doctors can (and we recommend) order pathogen-induced platelets and plasma for transfusion, but not erythrocytes; pathogen inactivation technologies in there are no donor red blood cells yet).

раствором PAGGSM, обеспечивающее реципиентов продуктом наивысшего качества со сроком хранения 49 суток [5, 6].

Риск трансфузионных реакций и повышенной заболеваемости, связанной с трансфузиями, обуславливает необходимость как надлежащего принятия решений о переливаниях крови, так и использование современных технологий переливания крови (табл. 1).

Именно поэтому в локальных нормативных актах и приказах на станцию переливания крови (СПК) лучше использовать современные компоненты крови (табл. 2).

Единственное показание к введению фактора свертывания крови VIII — восполнение дефицита этого белка у пациентов с гемофилией А. Скорее всего, авторы текста стандарта имели в виду криопреципитат.

Действительно, криопреципитат был получен в 1965 году, и его использовали как источник фактора VIII. В настоящее время все российские пациенты с гемофилией получают соответствующий лекарственный препарат фактора VIII, криопреципитат для них не используется. Показание к применению криопреципитата — коррекция гипофибриногенемии [7, 8].

Неверен тезис: «имеются в виду эффективные лечебные дозы» о соотношении переливаемых компонентов крови 1:1:1:1. Во-первых, эффективность лечебной дозы невозможно оценить при её назначении. Во-вторых, что более важно, имеются в виду компоненты (единицы), выделенные из дозы цельной крови.

Единицы эритроцитов и плазмы действительно представляют собой «лечебные дозы». Единицы тромбоцитов и криопреципитата — условные величины, дозы,

выделенные из цельной крови. Для получения лечебной дозы тромбоцитов нужно пулировать 4 единицы, выделенные из дозы цельной крови, а для получения лечебной дозы криопреципитата — пулировать 5 единиц, выделенных из дозы цельной крови.

При активации протокола массивной трансфузии отделение переливания крови доставит:

- 4 дозы эритроцитов;
- 4 дозы плазмы;
- 1 лечебную дозу тромбоцитов;
- 1 дозу пулированного криопреципитата.

Ошибочна рекомендация использовать компоненты крови в соответствии с Приказом МЗ РФ № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови» от 25 ноября 2002 г.⁶

Таблица 6 вновь путает фактор свёртывания крови VIII и криопреципитат. При назначении криопреципитата проводят мониторинг концентрации и активности фибриногена, а не фактора VIII.

В этой же таблице:

а) упомянуты два «фантастических» компонента крови: «тромбоцитарная масса» и «тромбоконцентрат»; их нет среди 11 регламентированных в России видов концентратов донорских тромбоцитов⁷;

⁶ Постановлением Правительства РФ от 4 июля 2020 года № 986 отменён с 1 января 2021 года.

⁷ Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и её компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

Таблица 2. Современные компоненты донорской крови**Table 2.** Modern components of donated blood

Компоненты крови	Современные трансфузионные среды
Эритроциты	Эритроцитная взвесь, лейкодеплецированная
Плазма	Свежемороженая плазма (СЗП), патоген-редуцированная
Тромбоциты	Концентрат тромбоцитов, пулированный или аферезный, в добавочном растворе, лейкодеплецированный, патоген-редуцированный
Фибриноген	Криопреципитат пулированный, патоген-редуцированный

б) дозировка и рекомендация по введению концентрата протромбинового комплекса противоречат инструкции к препарату;

в) следует указать, что введение фактора свёртывания крови VII рекомендовано «офф лейбл». При этом в инструкции к препарату особо отмечено, что: 1) не следует одновременно вводить концентраты протромбинового комплекса (активированные или неактивированные) и эптаког альфа [активированный]; 2) возможность комбинированного применения антифибринолитиков и эптакога альфа [активированного] не изучалась; 3) при применении эптакога альфа [активированного] нельзя полностью исключить риск системной активации свёртывания крови у больных, страдающих заболеваниями, предрасполагающими к развитию ДВС-синдрома.

В таблице 7:

- вновь рекомендованы несуществующие «тромбоцитарная масса» и «тромбоконцентрат»;
- гипофибриногению рекомендовано корректировать незарегистрированным в России концентратом фибриногена и концентратом фактора VIII, что противоречит как здравому смыслу, так и инструкции к препарату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы переливания крови в клинических рекомендациях «Внематочная (эктопическая) беременность — 2021–2022–2023 (01.07.2021)» нуждаются в коррекции, а именно:

- необходимо заменить устаревшие компоненты крови современными;
- рекомендовать иммуногематологическое обследование реципиента и подбор совместимых компонентов крови;
- исключить рекомендации использовать отменённые «регуляторной гильотиной» приказы Минздрава России;
- заменить термин «концентрат фактора VIII» на «криопреципитат»; для мониторинга эффективности криопреципитата использовать концентрацию фибриногена, а не активность фактора VIII;
- при описании протокола массивной трансфузии уточнить, что для получения лечебной дозы тромбоцитов нужно пулировать 4 единицы, а для получения лечебной дозы криопреципитата — 5 единиц, выделенных из дозы цельной крови, и применять лечебные дозы эритроцитной взвеси, СЗП, концентрата тромбоцитов и криопреципитата в соотношении 4:4:1:1;
- привести рекомендации в соответствии инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов: концентрат протромбинового комплекса и эптаког альфа активированный;
- удалить рекомендацию использовать незарегистрированный в России концентрат фибриногена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stabile G., Mangino F.P., Romano F., Zinicola G., Ricci G. Ectopic Cervical Pregnancy: Treatment Route // *Medicina (Kaunas)*. 2020. Vol. 56, N. 6. P. 293. doi: 10.3390/medicina56060293
2. Федоров А.А., Сопова Ю.И., Попов А.А., и др. Диагностика и лечение эктопической интрамуральной беременности: клинический случай // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020. Т. 20, № 5. С. 7478. doi: 10.17116/rosakush20202005174
3. Стрижаков А.Н., Оленев А.С., Латышкевич О.А., и др. Эктопическая беременность в рудиментарном роге матки // *Акушерство и гинекология*. 2021. Т. 5. С. 212–218. doi: 10.18565/aig.2021.5.212-218
4. Похабов Д.С., Кузьмин Н.С., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Детская трансфузиология и современные компоненты крови в российских нормативных документах // *Справочник заведующего КДЛ*. 2022. Т. 11. С. 47–58.
5. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Жибурт Е.Б. Переливание крови: история и современность (к 100-летию переливания крови в России) // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019. Т. 14, № 4. С. 4–11. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.29.78.001
6. Кузнецов С.И., Аверьянов Е.Г., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Повреждение эритроцитов при хранении и его профилактика // *Трансфузиология*. 2020. Т. 21, № 4. С. 325–336.
7. Чегодамов И.Г., Федотов П.А., Шестаков Е.А., Мамадалиев Д.М., Жибурт Е.Б. Применение криопреципитата при острой массивной кровопотере // *Трансфузиология*. 2019. Т. 20, № 1. С. 49–54.
8. Кузнецов С.И., Аверьянов Е.Г., Давыдова Л.Е., и др. Спорное и бесспорное в рекомендациях по переливанию криопреципитата // *Трансфузиология*. 2020. Т. 21, № 3. С. 269–276.

REFERENCES

1. Stabile G, Mangino FP, Romano F, Zinicola G, Ricci G. Ectopic Cervical Pregnancy: Treatment Route. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(6):293. doi: 10.3390/medicina56060293
2. Fedorov AA, Sopova Yul, Popov AA, et al. Diagnostics and treatment of ectopic intramural pregnancy: a clinical case. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):7478. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush20202005174
3. Strizhakov AN, Olenov AS, Latyshkevich OA, et al. Ectopic pregnancy in the rudimentary horn of the uterus. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;5:212–218. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2021.5.212-218
4. Pokhabov DS, Kuzmin NS, Madzaev SR, Shestakov EA, Zhiburt EB. Pediatric transfusiology and modern blood components in Russian regulatory documents. *Spravochnik Zaveduyushchego Kliniko-diagnosticskoi Laboratorii*. 2022;11:47–58. (In Russ).
5. Shevchenko YuL, Karpov OE, Zhiburt EB. Blood transfusion: history and modernity (on the 100th anniversary of blood transfusion in Russia). *Bulletin of the Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2019;14(4):4–11. (In Russ). doi: 10.25881/BPNMSC.2020.29.78.001
6. Kuznetsov SI, Averyanov EG, Shestakov EA, Zhiburt EB. Red blood cells storage lesion and its prevention. *Transfusiology*. 2020;21(4):325–336. (In Russ).
7. Chemoanov IG, Fedotov PA, Shestakov EA, Mamadaliev DM, Zhiburt EB. The use of cryoprecipitate in acute massive blood loss. *Transfusiology*. 2019;20(1):49–54. (In Russ).
8. Kuznetsov SI, Averyanov EG, Davydova LE, et al. Controversial and indisputable in the recommendations for the cryoprecipitate transfusion. *Transfusiology*. 2020;21(3):269–276. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Жибурт Евгений Борисович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой трансфузиологии; адрес: 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-6266>; e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Похабов Дмитрий Сергеевич, аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>; e-mail: doctor01@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Evgenii B. Zhiburt**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of blood transfusion; address: 70 Nizhnaya Pervomayskaya Str., Moscow, 105203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7943-6266>; e-mail: ezhiburt@yandex.ru

Dmitrii S. Pokhabov, post-graduate student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-5043>; e-mail: doctor01@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-161-168>

Беременность и роды после фиксации пояснично-крестцового перехода: клиническое наблюдение

Я.Ю. Андросова¹, В.А. Петрухин¹, К.Н. Ахвледиани¹, С.В. Колесов³, А.И. Казьмин³,
А.Ю. Лубнин², Б.А. Закиров², А.П. Мельников¹, А.А. Травкина¹, П.А. Петров¹

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Российская Федерация;

² Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация;

³ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Клинические проявления спондилолиза и спондилолистеза чаще всего впервые появляются в молодом возрасте у профессиональных спортсменов и артистов балета. Разработка и совершенствование методов диагностики и техники хирургического лечения данных патологий приводят к увеличению числа пациенток репродуктивного возраста с наличием имплантатов в области пояснично-крестцового перехода. Применение междисциплинарного подхода при ведении беременности и определении метода родоразрешения у женщин с данной патологией позволяет безопасно снизить частоту необоснованного оперативного родоразрешения, не ухудшая при этом материнские и перинатальные исходы.

В работе представлено клиническое наблюдение пациентки, оперированной по поводу спондилолиза и спондилолистеза, родоразрешение у которой успешно проведено через естественные родовые пути при доношенном сроке гестации.

Ключевые слова: спинальная патология; спондилолиз; спондилолистез; фиксация пояснично-крестцового перехода; беременность; роды.

Как цитировать:

Андросова Я.Ю., Петрухин В.А., Ахвледиани К.Н., Колесов С.В., Казьмин А.И., Лубнин А.Ю., Закиров Б.А., Мельников А.П., Травкина А.А., Петров П.А. Беременность и роды после фиксации пояснично-крестцового перехода: клиническое наблюдение // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 2. С. 161–168. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-161-168

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-2-161-168>

Pregnancy and delivery after lumbosacral junction fixation: A clinical observation

Yana Yu. Androsova¹, Vasilii A. Petrukhin¹, Ketevan N. Akhvlediani¹, Sergei V. Kolesov³, Arkadii I. Kazmin³, Andrei Yu. Lubnin², Bahromhon A. Zakirov², Andrei P. Mel'nikov¹, Arina A. Travkina¹, Pavel A. Petrov¹

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation;

² N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russian Federation;

³ N.N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The clinical signs of spondylolysis and spondylolisthesis most commonly appear at a young age in professional athletes and ballet dancers. The development and improvement of diagnostic methods and surgical treatment techniques for these pathologies lead to an increase in the number of patients of reproductive age with implants in the lumbosacral junction. A multidisciplinary approach in the management of pregnancy and determination of the delivery method in women with this pathology allows for safe reduction in the incidence of unwarranted operative delivery without worsening maternal and perinatal outcomes. This study presents the clinical case of a patient who had surgery for spondylolysis and spondylolisthesis and delivered successfully through natural childbirth at full-term gestation.

Keywords: spinal pathology; spondylolysis; spondylolisthesis; lumbosacral junction fixation; pregnancy; delivery.

To cite this article:

Androsova YaYu, Petrukhin VA, Akhvlediani KN, Kolesov SV, Kazmin AI, Lubnin AY, Zakirov BA, Mel'nikov AP, Travkina AA, Petrov PA. Pregnancy and delivery after lumbosacral junction fixation: A clinical observation. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(2):161–168. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-2-161-168

Received: 17.01.2023

Accepted: 17.04.2023

Published: 25.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Одна из частых причин болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника у молодых пациентов — врождённый или приобретённый дефект межсуставной части дуги позвонка — спондилолиз [1–3]. Частота спондилолиза в общей популяции, по данным разных авторов, составляет от 3 до 11,5% [4–9]. Эта патология может быть острой — в случае перелома дужки позвонка, и хронической — при врождённом дефекте. Даже в случае многоуровневого поражения спондилолиз может долгое время протекать бессимптомно. Клинические проявления чаще всего появляются у пациентов, занимающихся теми видами спорта, в которых на позвоночник многократно действует чрезмерная осевая нагрузка в сочетании с переразгибанием и ротацией позвоночника — спортивной гимнастикой, балетом, тяжёлой атлетикой и т. д. [3, 10–14]. Наиболее частая локализация боли в области пояснично-крестцового отдела обусловлена тем, что биомеханически сегмент L5–S1, переходный между подвижным поясничным отделом и крестцом, представляет собой область, выдерживающую максимальные нагрузки.

Несмотря на достаточно высокую распространённость, в связи с малоспецифичными клиническими проявлениями (боль в пояснице после нагрузки), спондилолиз нередко остаётся своевременно не диагностированным и, следовательно, не пролеченным. В связи с этим наиболее часто спондилолиз рассматривают как патологию, на фоне которой формируется спондилолистез — смещение позвонка. Именно эта, более тяжёлая патология, приводит к необходимости проведения хирургического вмешательства с целью фиксации нестабильного сегмента. С учётом молодого возраста пациентов с данной патологией, закономерно возникает вопрос об особенностях ведения беременности, определении метода родоразрешения и анестезиологического обеспечения у пациенток после подобных оперативных вмешательств.

В данной статье представлено описание клинического наблюдения пациентки, оперированной по поводу спондилолиза и спондилолистеза в области пояснично-крестцового перехода, родоразрешение которой успешно проведено через естественные родовые пути при доношенном сроке гестации.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Ф., 32 лет, обратилась в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко для консультации в мае 2021 года. На момент обращения срок гестации составлял 31 неделю. Из анамнеза известно, что в 2013 году, катаясь на сноуборде, пациентка упала на область ягодиц, после чего появились постоянные боли в пояснице. При обследовании по данным МРТ были выявлены МР-признаки переднего спондилолистеза III степени в сегменте L5–S1

со спондилолизом позвонка L5. Получала консервативную терапию с временным положительным эффектом. Со временем боль в пояснице усилилась, стала иррадиировать в левую нижнюю конечность, что послужило причиной обращения и проведения через 2 года после травмы обследования в НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. При обследовании в 2015 году по данным рентгенографии диагностирован спондилолистез L5 позвонка (рис. 1). Учитывая клинкорентгенологическую картину, пациентке было выполнено хирургическое лечение: дорсальная стабилизация позвоночника ригидной системой, ламинэктомия на уровне L5–S1, декомпрессия позвоночного канала, межтеловой корпозедез на уровне L5–S1 кейджем, задний спондилодез ауто- и аллокостью. Эффект от оперативного вмешательства был достигнут — болевой синдром регрессировал полностью. По данным контрольной рентгенографии позвоночника в 2018 году, состояние металлоконструкции корректное (рис. 2).

Анамнез жизни: росла и развивалась соответственно возрасту. Тяжёлых экстрагенитальных заболеваний нет. Из акушерского анамнеза известно, что данная беременность первая, наступила спонтанно, протекала без осложнений.

При проведении междисциплинарного консилиума с участием травматолога, нейроанестезиолога и акушера-гинеколога принято решение: предстоящие роды вести через естественные родовые пути, метод обезболивания родов — по акушерским показаниям (обезболивание путём внутривенного введения наркотических анальгетиков или регионарная анестезия), хирургическое родоразрешение — в случае наличия каких-либо дополнительных акушерских показаний, анестезиологическое обеспечение при проведении кесарева сечения — возможно проведение как общей, так и регионарной (только эпидуральной) анестезии.

Беременность пролонгировали до доношенного срока, протекала без осложнений. Родоразрешение пациентки выполнено через естественные родовые пути. Метод обезболивания родов — длительная перидуральная анестезия. Ребёнок родился в удовлетворительном состоянии, с оценкой по шкале Апгар 8 и 9 баллов, массой 3200 г, ростом 51 см. В послеродовом периоде неврологический статус пациентки — без патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тактика ведения беременности и определение метода родоразрешения у пациенток с врождённой или приобретённой патологией позвоночника вызывает множество вопросов. А в случае проведения хирургического лечения и наличия имплантатов в позвоночнике вопросов возникает ещё больше. Учитывая отсутствие крупных исследований и клинических рекомендаций, посвящённых беременности и родам у пациенток после фиксации

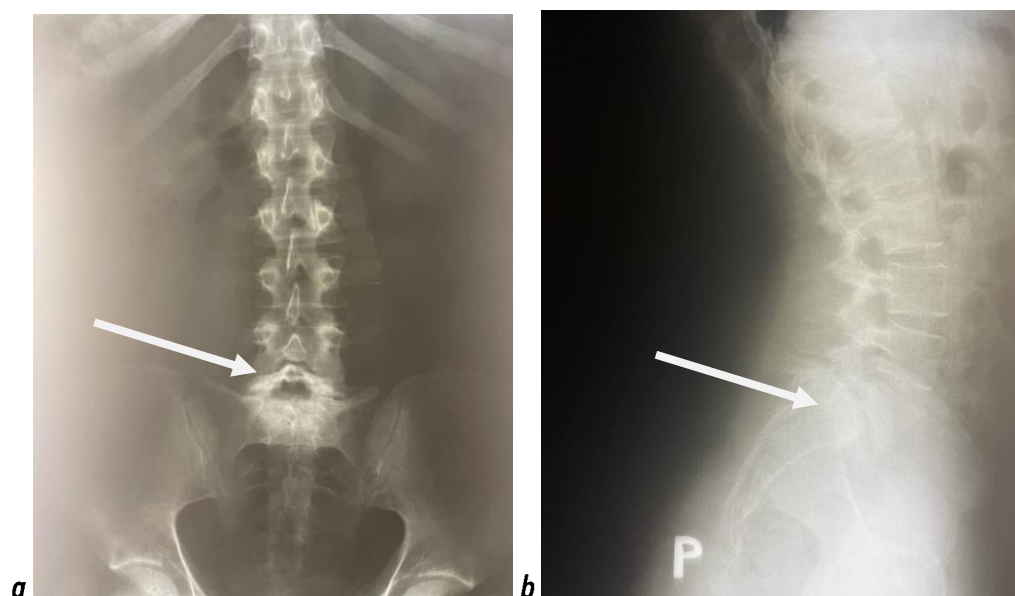


Рис. 1. Рентгенограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентки Ф. до операции: *a* — фронтальная проекция; *b* — сагиттальная проекция.

Спондилолизный спондилолистез L5 позвонка указан стрелкой.

Fig. 1. X-ray of the lumbosacral spine of patient F. before neurosurgical operation: *a* — frontalis projection; *b* — sagittalis projection. Spondylolysis spondylolisthesis of the L5 vertebra is indicated by an arrow.

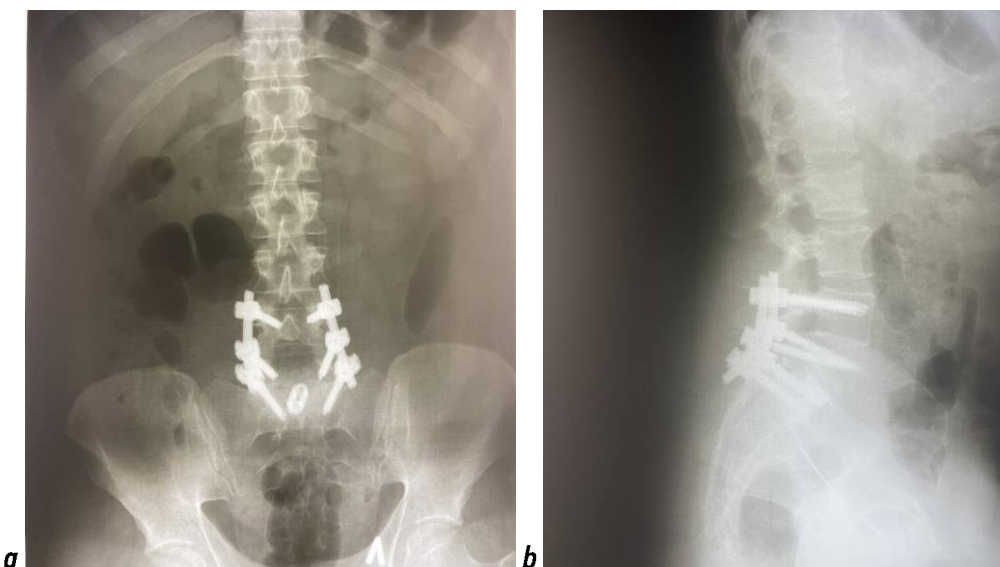


Рис. 2. Рентгенограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентки Ф. после операции: *a* — фронтальная проекция; *b* — сагиттальная проекция.

Fig. 2. X-ray of the lumbosacral spine of patient F. after operation: *a* — frontalis projection; *b* — sagittalis projection.

пояснично-крестцового перехода, мы предлагаем ориентироваться на рекомендации по спинальным травмам. В связи с тем, что оперативные вмешательства и при переломах позвоночника, и при фиксации нестабильных сегментов преследуют общую цель — восстановление анатомической целостности позвоночного столба, поэтому методы оперативного лечения, техника проведения операций и применяемые имплантаты часто во многом схожи. Стоит отметить, что осложнений, которые могут возникнуть в случае повреждения спинного мозга

при травме (частые инфекции мочевыводящих путей, вегетативная дисрефлексия), у пациенток после операций по поводу спондилолистеза не будет.

Клинические рекомендации по прегравидарной подготовке, ведению беременности и тактике родоразрешения у женщин со спинальной травмой в анамнезе в 2020 году были разработаны и утверждены Американским обществом акушеров-гинекологов (ACOG), Ассоциацией научных медицинских обществ Германии (AWMF) и Международным обществом спинного мозга (ISCoS) [15, 16].

В отечественной литературе спинальной нейрохирургической патологии у беременных посвящены единичные обзоры литературы, описания единичных клинических наблюдений или серии наблюдений [17–20].

На прегравидарном этапе у женщин со спинальной травмой в анамнезе рекомендовано проведение обследования с целью выявления и при необходимости лечения инфекций мочевыводящих путей, вегетативной дисрефлексии и связанной с этим артериальной гипертензии в связи с высокой частотой распространения этих заболеваний и вероятностью их усугубления во время беременности [21–23].

В исследовании A. Ghidini и соавт., проведённом в 2008 году, при определении структуры гестационных осложнений выявлено повышение частоты инфекции мочевыводящих путей до 59%, в 27% случаев наблюдались проявления вегетативной дисрефлексии и в 22% — ухудшение спастичности. Наиболее частым послеродовым осложнением (35%) была послеродовая депрессия [24]. По данным исследования S. Bertschy и соавт., проведённого в 2016 году, у женщин со спинальной травмой в анамнезе помимо высокой частоты инфекций мочевыводящих путей выявлено повышение частоты артериальной гипертензии, пневмонии, преэклампсии и преждевременных родов [25]. Авторы отмечают, что в связи с тем, что наиболее частым осложнением во время беременности у женщин со спинальной травмой являются инфекции мочевыводящих путей, целесообразно динамическое исследование посевов мочи в течение беременности с целью своевременного выявления и лечения очага инфекции.

Наиболее серьёзное медицинское осложнение у женщин с травмой спинного мозга — вегетативная дисрефлексия. Данное осложнение встречается у 85% пациентов с поражением на уровне Th6 и выше [26]. Проявления вегетативной дисрефлексии, обусловленные растяжением полых органов (матки, мочевого пузыря, кишечника), включают пульсирующую головную боль, тошноту, тревогу, заложенность носа, гиперемию кожных покровов, piloerection, тремор, а также подергивания и повышенную спастичность во всех конечностях [27]. Наиболее частое проявление вегетативной дисрефлексии — системная гипертензия, степень которой может нарастать с увеличением срока беременности, что требует своевременного лечения путём назначения антигипертензивных препаратов.

Наблюдаются трудности в проведении дифференциального диагноза между артериальной гипертензией, обусловленной вегетативной дисрефлексией, и преэклампсией. В данном случае решающим фактором в пользу диагностики преэклампсии является наличие протеинурии [28]. У беременных женщин чаще всего проявления вегетативной дисрефлексии возникают во время родов. Поэтому важно при родоразрешении избегать следующих манипуляций, вызывающих проявления вегетативной дисрефлексии: мануальное растяжение влагалища

и шейки матки, давление на дно матки, чрезмерное давление на матку при проведении ультразвукового исследования. Рекомендуется также освобождать родильницу от тесной одежды и проводить своевременное опорожнение мочевого пузыря и кишечника.

Женщины со спинальной травмой в анамнезе, в том числе и те, которые перенесли нейрохирургические вмешательства, могут рожать через естественные родовые пути. Родоразрешение пациенток со спинальной травмой рекомендовано в учреждениях третьего уровня акушерско-гинекологической помощи.

Метод выбора обезболивания родов и анестезиологического обеспечения — нейроаксиальная анестезия, так как она снижает риск вегетативной дисрефлексии, поскольку блокирует неврологические раздражители, исходящие от органов малого таза [26]. Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациенток с поражением спинного мозга выше позвонка Th10 роды могут быть безболезненными, однако это не отменяет необходимости применения нейроаксиальной анестезии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные литературы и наш опыт позволяют определить необходимый объём обследования и лечения пациенток после фиксации пояснично-крестцового перехода на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности, выработать оптимальный план ведения беременности, определить метод родоразрешения и вид анестезиологического обеспечения. Междисциплинарное ведение пациенток данной категории, своевременное выявление и лечение осложнений гестации позволяют пролонгировать беременность до доношенного срока и безопасно снизить частоту необоснованного оперативного родоразрешения, не ухудшая при этом материнские и перинатальные исходы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Я.Ю. Андросовой, его проведение согласовано с Независимым Локальным Этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИИАГ (выписка из протокола НЛЭК от 21.10.2020 г. № 7).

Ethics approval. The research was carried out within the framework of the dissertation work of Ya.Yu. Androsova, its conduct

was coordinated with the Independent Local Ethics Committee at the Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology (extract from the ILEC Protocol No. 7 dated 10/21/2020).

Информированное согласие на публикацию. Пациентка, участвовавшая в исследовании, подписала необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и использование полученных результатов.

Consent for publication. The patient who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and use the results obtained.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Warner W.C., Mendonça R.G.M. Adolescent spondylolysis: management and return to play // Instr Course Lect. 2017. Vol. 66. P. 409–413.
2. Yurube T., Kakutani K., Okamoto K., et al. Lumbar spondylolysis: A report of four cases from two generations of a family // J Orthop Surg (Hong Kong). 2017. Vol. 25, N. 2. P. 2309499017713917. doi: 10.1177/2309499017713917
3. Скрыбин Е.Г., Колунин Е.Т. Профилактика травм и обострений заболеваний позвоночного столба в процессе спортивной подготовки // Теория и практика физической культуры. 2018. № 7. С. 33–35.
4. Hersh D.S., Kim Y.H., Razi A. Multi-level spondylolysis // Bull NYU Hosp Jt Dis. 2011. Vol. 69, N. 4. P. 339–343.
5. D'Angello Del Campo M.D., Suby J.A., García Laborde P., Guichón R.A. Spondylolysis in the past: A case study of hunter-gatherers from Southern Patagonia // Int J Paleopathol. 2017. Vol. 19. P. 1–17. doi: 10.1016/j.ijpp.2017.07.001
6. Lemoine T., Fournier J., Odent T., et al. The prevalence of lumbar spondylolysis in young children: a retrospective analysis using CT // Eur Spine J. 2018. Vol. 27, N. 5. P. 1067–1072. doi: 10.1007/s00586-017-5339-5
7. Kalichman L., Guermazi A., Li L., Hunter D.J., Suri P. Faset orientation and tropism: associations with spondylolysis // J Spinal Disord Tech. 2010. Vol. 23, N. 2. P. 101–105. doi: 10.1097/BSD.0b013e31819afb80
8. Kalichman L., Kim D.H., Li L., et al. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population // Spine (Phila Pa 1976). 2009. Vol. 34, N. 2. P. 199–205. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818edcfd
9. Gregg C.D., Dean S., Schneiders A.G. Variables associated with active spondylolysis // Phys Ther Sport. 2009. Vol. 10, N. 4. P. 121–124. doi: 10.1016/j.ptsp.2009.08.001
10. Kessous E., Borsinger T., Rahman A., d'Hemecourt P.A. Contralateral spondylolysis and Fracture of the Lumbar Pedicle in a Young Athlete // Spine (Phila Pa 1976). 2017. Vol. 42, N. 18. P. E1087–E1091. doi: 10.1097/BRS.0000000000002086
11. Nitta A., Sakai T., Coda Y., et al. Prevalence of symptomatic lumbar spondylolysis in pediatric patients // Orthopedics. 2016. Vol. 39, N. 3. P. 434–437. doi: 10.3928/01477447-20160404-07
12. Tezuka F., Sairyo K., Sakai T., Dezawa A. Etiology of adult-onset stress fracture in the lumbar spine // Clin Spine Surg. 2017. Vol. 30, N. 3. P. E233–E238. doi: 10.1097/BSD.0000000000000162
13. Lawrence K.J., Elser T., Stromberg R. Lumbar spondylolysis in the adolescent athlete // Phys Ther Sport. 2016. Vol. 20. P. 56–60. doi: 10.1016/j.ptsp.2016.04.003
14. Bartochowski Ł., Jurasz W., Kruczyński J. A minimal soft tissue damage approach of spondylolysis repair in athletes: preliminary report // Eur J Orthop Surg Traumatol. 2017. Vol. 27, N. 7. P. 1011–1017. doi: 10.1007/s00590-017-1974-0
15. Obstetric Management of Patients with Spinal Cord Injuries: ACOG Committee Opinion, Number 808 // Obstet Gynecol. 2020. Vol. 135, N. 5. P. e230–e236. doi: 10.1097/AOG.0000000000003842
16. Bertschy S., Schmidt M., Fiebag K., et al. Guideline for the management of pre-, intra-, and postpartum care of women with a spinal cord injury // Spinal Cord. 2020. Vol. 58, N. 4. P. 449–458. doi: 10.1038/s41393-019-0389-7
17. Борщева А.А. Исход беременности и родов после закрытого осложнённого компрессионного перелома позвоночника // Кубанский научный медицинский вестник. 2019. Т. 26, № 1. С. 230–234. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-230-234
18. Буршинов А.О., Чукова А.И., Порошниченко А.И. Последствия спинальной травмы и беременность // Медицинский альманах. 2015. № 4. С. 178–181.
19. Андросова Я.Ю., Петрухин В.А., Ахвледiani К.Н., Лубнин А.Ю., Петров П.А. Спинальная нейрохирургическая патология и беременность // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. Т. 22, № 1. С. 28–34. doi: 10.17116/rosakush20222201128
20. Андросова Я.Ю., Петрухин В.А., Ахвледiani К.Н., и др. Оперативное лечение беременных со спинальной нейрохирургической патологией // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. Т. 22, № 5. С. 70–75. doi: 10.17116/rosakush20222205170
21. Le Liepvre H., Dinh A., Idiart-Chamois B., et al. Pregnancy in spinal cord-injured women, a cohort study of 37 pregnancies in 25 women // Spinal Cord. 2017. Vol. 55, N. 2. P. 167–171. doi: 10.1038/sc.2016.138
22. Hocaloski S., Elliott S., Hodge K., et al. Perinatal Care for Women with Spinal Cord Injuries: A Collaborative Workshop for Consensus on Care in Canada // Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2017. Vol. 23, N. 4. P. 386–396. doi: 10.1310/sci16-00036
23. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling // Obstet Gynecol. 2019. Vol. 133, N. 1. P. e78–e89. doi: 10.1097/AOG.0000000000003013
24. Ghidini A., Healey A., Andreani M., Simonson M.R. Pregnancy and women with spinal cord injuries // Acta Obstet Gynecol Scand. 2008. Vol. 87, N. 10. P. 1006–1010. doi: 10.1080/00016340802356909
25. Bertschy S., Bostan C., Meyer T., Pannek J. Medical complications during pregnancy and childbirth in women with SCI in Switzerland // Spinal Cord. 2016. Vol. 54, N. 3. P. 183–187. doi: 10.1038/sc.2015.205
26. Kang A.H. Traumatic spinal cord injury // Clin Obstet Gynecol. 2005. Vol. 48, N. 1. P. 67–72. doi: 10.1097/01.grf.0000153873.88004.1d

27. Skowronski E., Hartman K. Obstetric management following traumatic tetraplegia: case series and literature review // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008. Vol. 48, N. 5. P. 485–491. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00909.x

28. Signore C., Spong C.Y., Krotoski D., Shinowara N.L., Blackwell S.C. Pregnancy in women with physical disabilities // *Obstet Gynecol.* 2011. Vol. 117, N. 4. P. 935–947. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182118d59

REFERENCES

- Warner WC, Mendonça RGM. Adolescent spondylolysis: management and return to play. *Instr Course Lect.* 2017;66:409–413.
- Yurube T, Kakutani K, Okamoto K, et al. Lumbar spondylolysis: A report of four cases from two generations of a family. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2017;25(2):2309499017713917. doi: 10.1177/2309499017713917
- Skryabin EG, Kolunin ET. Spinal traumas and disorders prevention in athletic training process. *Theory and Practice of Physical Culture.* 2018;(7):33–35. (In Russ).
- Hersh DS, Kim YH, Razi A. Multi-level spondylolysis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(4):339–343.
- D'Angello Del Campo MD, Suby JA, García Laborde P, Guichón RA. Spondylolysis in the past: A case study of hunter-gatherers from Southern Patagonia. *Int J Paleopathol.* 2017;19:1–17. doi: 10.1016/j.ijpp.2017.07.001
- Lemoine T, Fournier J, Odent T, et al. The prevalence of lumbar spondylolysis in young children: a retrospective analysis using CT. *Eur Spine J.* 2018;27(5):1067–1072. doi: 10.1007/s00586-017-5339-5
- Kalichman L, Guermazi A, Li L, Hunter DJ, Suri P. Faset orientation and tropism: associations with spondylolysis. *J Spinal Disord Tech.* 2010;23(2):101–105. doi: 10.1097/BSD.0b013e31819afb80
- Kalichman L, Kim DH, Li L, et al. Spondylolysis and spondylolisthesis: prevalence and association with low back pain in the adult community-based population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(2):199–205. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818edcfd
- Gregg CD, Dean S, Schneiders AG. Variables associated with active spondylolysis. *Phys Ther Sport.* 2009;10(4):121–124. doi: 10.1016/j.ptsp.2009.08.001
- Kessous E, Borsinger T, Rahman A, d'Hemecourt PA. Contralateral spondylolysis and Fracture of the Lumbar Pedicle in a Young Athlete. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42(18):E1087–E1091. doi: 10.1097/BRS.0000000000002086
- Nitta A, Sakai T, Coda Y, et al. Prevalence of symptomatic lumbar spondylolysis in pediatric patients. *Orthopedics.* 2016;39(3):434–437. doi: 10.3928/01477447-20160404-07
- Tezuka F, Sairyo K, Sakai T, Dezawa A. Etiology of adult-onset stress fracture in the lumbar spine. *Clin Spine Surg.* 2017;30(3):E233–E238. doi: 10.1097/BSD.0000000000000162
- Lawrence KJ, Elser T, Stromberg R. Lumbar spondylolysis in the adolescent athlete. *Phys Ther Sport.* 2016;20:56–60. doi: 10.1016/j.ptsp.2016.04.003
- Bartochowski Ł, Jurasz W, Kruczyński J. A minimal soft tissue damage approach of spondylolysis repair in athletes: preliminary report. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27(7):1011–1017. doi: 10.1007/s00590-017-1974-0
- Obstetric Management of Patients with Spinal Cord Injuries: ACOG Committee Opinion, Number 808. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):e230–e236. doi: 10.1097/AOG.0000000000003842
- Bertschy S, Schmidt M, Fiebag K, et al. Guideline for the management of pre-, intra-, and postpartum care of women with a spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2020;58(4):449–458. doi: 10.1038/s41393-019-0389-7
- Borshcheva AA. Pregnancy and childbirth outcome after a closed complicated vertebral compression fracture. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019;26(1):230–234. (In Russ). doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-230-234
- Burshinov AO, Chukova AI, Poroshnichenko AI. Consequences of spinal injury and pregnancy. *Medical Almanac.* 2015;(4):178–181. (In Russ).
- Androsova YaYu, Petrukhin VA, Akhvlediani KN, Lubnin AYU, Petrov PA. Spinal neurosurgical pathology and pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2022;22(1):28–34. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush2022201128
- Androsova YaYu, Petrukhin VA, Akhvlediani KN, et al. Surgical treatment of pregnant women with spinal neurosurgical pathology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2022;22(5):70–75. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush2022205170
- Le Liepvre H, Dinh A, Idiart-Chamois B, et al. Pregnancy in spinal cord-injured women, a cohort study of 37 pregnancies in 25 women. *Spinal Cord.* 2017;55(2):167–171. doi: 10.1038/sc.2016.138
- Hocaloski S, Elliott S, Hodge K, et al. Perinatal Care for Women with Spinal Cord Injuries: A Collaborative Workshop for Consensus on Care in Canada. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2017;23(4):386–396. doi: 10.1310/sci16-00036
- ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e78–e89. doi: 10.1097/AOG.0000000000003013
- Ghidini A, Healey A, Andreani M, Simonson MR. Pregnancy and women with spinal cord injuries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(10):1006–1010. doi: 10.1080/00016340802356909
- Bertschy S, Bostan C, Meyer T, Pannek J. Medical complications during pregnancy and childbirth in women with SCI in Switzerland. *Spinal Cord.* 2016;54(3):183–187. doi: 10.1038/sc.2015.205
- Kang AH. Traumatic spinal cord injury. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(1):67–72. doi: 10.1097/01.grf.0000153873.88004.1d
- Skowronski E, Hartman K. Obstetric management following traumatic tetraplegia: case series and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(5):485–491. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00909.x
- Signore C, Spong CY, Krotoski D, Shinowara NL, Blackwell SC. Pregnancy in women with physical disabilities. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):935–947. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182118d59

ОБ АВТОРАХ

***Андросова Яна Юрьевна**, аспирант;
адрес: 101000, Москва, ул. Покровка, 22а;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4724-3072>;
eLibrary SPIN: 3352-5554;
e-mail: yana.androsova.93@mail.ru

Петрухин Василий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-2643>;
eLibrary SPIN: 9236-6783;
e-mail: petruhin271058@mail.ru

Ахвледиани Кетеван Нодариевна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0776-898X>;
eLibrary SPIN: 1589-6116;
e-mail: akhketi@mail.ru

Колесов Сергей Васильевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4252-1854>;
eLibrary SPIN: 1989-6994;
e-mail: dr-kolesov@yandex.ru

Казьмин Аркадий Иванович, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2330-0172>;
eLibrary SPIN: 4944-4173;
e-mail: kazmin.cito@mail.ru

Лубнин Андрей Юрьевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2595-5877>;
e-mail: lubnin@nsi.ru

Закиров Бахромхон Акбарович, нейрохирург;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8782-850X>;
e-mail: bakhrom-1884@mail.ru

Мельников Андрей Павлович, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>;
e-mail: promel1980@yandex.ru

Травкина Арина Андреевна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-7413>;
eLibrary SPIN: 3230-1452;
e-mail: arinamamba@mail.ru

Петров Павел Алексеевич, акушер-гинеколог,
научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1921-8520>;
eLibrary SPIN: 1267-8823;
e-mail: pavelpetrov@me.com

AUTHORS' INFO

***Yana Yu. Androsova**, graduate student;
address: 22a Pokrovka str., Moscow, 101000;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4724-3072>;
eLibrary SPIN: 3352-5554;
e-mail: yana.androsova.93@mail.ru

Vasilii A. Petrukhin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-2643>;
eLibrary SPIN: 9236-6783;
e-mail: petruhin271058@mail.ru

Ketevan N. Akhvediani, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0776-898X>;
eLibrary SPIN: 1589-6116;
e-mail: akhketi@mail.ru

Sergei V. Kolesov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4252-1854>;
eLibrary SPIN: 1989-6994;
e-mail: dr-kolesov@yandex.ru

Arkadii I. Kazmin, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2330-0172>;
eLibrary SPIN: 4944-4173;
e-mail: kazmin.cito@mail.ru

Andrei Yu. Lubnin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2595-5877>;
e-mail: lubnin@nsi.ru

Bahromhon A. Zakirov, neurosurgeon;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8782-850X>;
e-mail: bakhrom-1884@mail.ru

Andrei P. Mel'nikov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7426-9040>;
e-mail: promel1980@yandex.ru

Arina A. Travkina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-7413>;
eLibrary SPIN: 3230-1452;
e-mail: arinamamba@mail.ru

Pavel A. Petrov, obstetrician-gynecologist, researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1921-8520>;
eLibrary SPIN: 1267-8823;
e-mail: pavelpetrov@me.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author