

ВЕСТНИК УГМУ

Научно-образовательный журнал



2022

№ 3–4(58)





ISSN 2713-2900 (online)

Вестник УГМУ

2022. № 3–4 (58)

Журнал основан в 1995 г.

«Вестник УГМУ» – рецензируемый научно-практический журнал, сферой интересов которого являются исследования в области теории и практики медицины, вопросы медицинского образования в России, а также другие аспекты научной и практической медицины.

Миссия журнала – увеличение публикационной активности талантливой научной молодежи, способной реализовать исследования в области медицины на высоком уровне и представить их итоги для дальнейшего обсуждения и апробации в научном сообществе. Кроме того, издание предоставляет площадку квалифицированным специалистам для обсуждения вопросов медицинского образования в России и за рубежом, а также проблем теории и практики современной медицины.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, обзоры, мнения экспертов, дискуссионные, методические и информационные статьи, эссе, комментарии, а также рецензии на новые, наиболее значимые научные издания в области теории и практики медицины.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-79674 от 27.11.2020 г.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ от 29.12.2010 г. № 436-ФЗ как содержащий научную информацию.

Журнал индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

Учредитель:	Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Издатель:	Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Сайт:	https://usma.ru/nauka-ugmu/rio-ugmu/vestnik/
E-mail:	rio@usma.ru
Телефон:	+7 (343) 214-85-65
Адрес редакции:	620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 310

На обложке изображен фрагмент с картины: Татьяна Лившиц. *Итоги дня*. 1974–1975. Холст, темпера. 72×80 см. Белгородский государственный художественный музей (Россия)

© Уральский государственный медицинский университет, 2022

Главный редактор

Ольга Петровна Ковтун – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, ректор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Заместители главного редактора

Татьяна Викторовна Бородулина – доктор медицинских наук, доцент, проректор по образовательной деятельности, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Марина Анатольевна Уфимцева – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской и клинической работе, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Научный редактор

Елена Владимировна Кудрявцева – доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научной-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Ответственный секретарь

Екатерина Владимировна Ровнушкина – руководитель редакционно-издательского отдела, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Редакционная коллегия

Галина Николаевна Андрианова – доктор медицинских наук, профессор, декан фармацевтического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Ирина Вениаминовна Вахлова – доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Андрей Григорьевич Гринев – доктор медицинских наук, доцент, декан лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Сергей Егорович Жолудев – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, декан стоматологического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Анна Александровна Косова – кандидат медицинских наук, доцент, декан медико-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Вячеслав Валентинович Кузьмин – доктор медицинских наук, доцент, декан факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Сергей Михайлович Кутепов – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, президент, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Евгения Сергеевна Набойченко – доктор психологических наук, профессор, декан факультета психолого-социальной работы и высшего сестринского образования, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Алебай Усманович Сабитов – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, проректор по непрерывному медицинскому образованию и региональному развитию, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)



ISSN 2713-2900 (online)

Bulletin of USMU

2022. No 3–4 (58)

The Journal was founded in 1995

Bulletin of USMU – a peer-reviewed scientific and practical journal whose area of interest is research in the field of theory and practice of medicine, issues of medical education in Russia, as well as other aspects of scientific and practical medicine.

The Journal's mission is to increase the publication activity of talented scientific youth who are able to implement research in the field of medicine at a high level and present their results for further discussion and testing in the scientific community. In addition, the publication provides a platform for qualified specialists to discuss issues of medical education in Russia and abroad, as well as problems of theory and practice of modern medicine.

The Journal publishes original articles, reviews, expert opinions, discussion, methodological and informational articles, essays, comments, as well as reviews of new, most significant academic publications in the field of theory and practice of medicine.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Certificate EL FS77-79674 as of November 27, 2020.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FL of December 29, 2010 as containing scientific information.

The Journal is indexed in Science Index (eLibrary).

Founder:	Ural State Medical University, 3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia
Publisher:	Ural State Medical University, 3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia
Website:	https://usma.ru/nauka-ugmu/rio-ugmu/vestnik/
E-mail:	rio@usma.ru
Phone:	+7 (343) 214-85-65
Editorial Office Address:	Room 310, 3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia

© Ural State Medical University, 2022

Editor-in-Chief

Olga P. Kovtun – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Distinguished Doctor of Russia, Rector, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Deputy Editors

Tatyana V. Borodulina – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Marina A. Ufimtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Vice-Rector for Science and Clinical Studies, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Science Editor

Elena V. Kudryavtseva – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Managing Editor

Ekaterina V. Rovnushkina – Head of the Editorial and Publishing Department, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Editorial Board

Galina N. Andrianova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Irina V. Vakhlova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Faculty of Pediatrics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Andrey G. Grinev – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Sergey E. Zholudev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Doctor of the RF, Dean of the Faculty of Dentistry, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Anna A. Kosova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of Preventive Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Vyacheslav V. Kuzmin – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Sergey M. Kutepov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Distinguished Doctor of Russia, President, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Eugenia S. Naboychenko – Doctor of Sciences (Psychology), Professor, Dean of the Faculty of Psychology and Social Work and Nursing Education, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Alebay U. Sabitov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Distinguished Worker of the Higher School of Russia, Vice-Rector for Continuing Education and Regional Development, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Содержание



Наука и практика

- А. К. Голубцова, Е. Б. Кантышева, А. В. Новосёлова, М. В. Попугайло*
Роль нейтрофилов в прогнозе развития рака и возможные точки для терапевтических вмешательств 8
- А. А. Медведев, А. С. Могиленских, И. А. Гронь, Е. О. Шамшурина, Е. В. Гребенюк, С. В. Сазонов*
Определение эпителиальной природы клеток и уровня пролиферативной активности Ki-67 в первичной культуре карциномы молочной железы 15
- Р. С. Дмитриева, О. В. Левакова, М. А. Домарев, М. В. Попугайло*
Патогенез галлюцинаций при сонном параличе 23
- К. С. Коробейщиков, Е. Р. Судницына, М. В. Попугайло, Д. Ю. Гребнев*
Роль микроРНК в регуляции фиброза печени 31
- И. О. Стародумов, Д. В. Александров, С. Ю. Соколов, Ф. А. Бляхман*
Моделирование реологических свойств крови в коронарных сосудах со стенозом 39
- Д. И. Титова, Н. В. Савченко, К. И. Николаева, М. А. Уфимцева, Н. Л. Струин*
Гранулематозная форма розацеа у пациента на фоне сифилиса и ВИЧ-инфекции 48
- Е. В. Сафина, И. А. Плотникова, В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская, Д. Р. Хаматянов, К. А. Зарипова*
Синдром дисплазии соединительной ткани у детей с нефропатиями раннего возраста 57
- А. Р. Джалилова, Д. К. Исламиди*
Клинический случай ведения пациентки с эндометриозом диафрагмы 66
- ## Образование
- Л. Э. Цатурян, Л. К. Чеснюкова*
Производственная практика как инструмент формирования Soft Skills 73
- ## История в лицах
- Д. Ю. Гребнев, А. В. Осипенко, М. В. Попугайло*
К юбилею члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, профессора Бориса Германовича Юшкова 83

Contents



Science and Practice

<i>A. K. Golubtsova, E. B. Kantysheva, A. V. Novoselova, M. V. Popugaylo</i> The Role of Neutrophils in Cancer Prognosis and Possible Points for Therapeutic Interventions.....	8
<i>A. A. Medvedev, A. S. Mogilenskikh, I. A. Gron, E. O. Shamshurina, E. V. Grebenyuk, S. V. Sazonov</i> Determination of the Epithelial Nature of Cells and the Level of Proliferative Activity of Ki-67 in the Primary Culture of Breast Carcinoma.....	15
<i>R. S. Dmitrieva, O. V. Levakova, M. A. Domarev, M. V. Popugailo</i> Pathogenesis of Hallucinations in Sleep Paralysis.....	23
<i>K. S. Korobeishchikov, E. R. Sudnitsyna, M. V. Popugailo, D. Yu. Grebnev</i> The Role of MicroRNAs in the Regulation of Artificially Induced Liver Fibrosis.....	31
<i>I. O. Starodumov, D. V. Alexandrov, S. Yu. Sokolov, F. A. Blyakhman</i> Modeling of Rheological Characteristics of Blood in Coronary Artery with Stenosis.....	39
<i>D. I. Titova, N. V. Savchenko, K. I. Nikolaeva, M. A. Ufimtseva, N. L. Struin</i> Granulomatous Form of Rosacea in a Patient with Syphilis and HIV Infection.....	48
<i>E. V. Safina, I. A. Plotnikova, V. L. Zelentsova, O. I. Myshinskaya, D. R. Khamatyanov, K. A. Zaripova</i> Syndrome of Connective Tissue Dysplasia in Children with Nephropathy of Early Age.....	57
<i>A. R. Dzhililova, D. K. Islamidi</i> Clinical Case the Management of a Patient with Endometriosis of the Diaphragm.....	66

Education

<i>L. E. Tsaturyan, L. K. Chesnokova</i> Industrial Practice as a Tool for the Formation of Soft Skills.....	73
---	----

History in Faces

<i>D. Yu. Grebnev, A. V. Osipenko, M. V. Popugailo</i> To the Anniversary of Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor Boris G. Yushkov.....	83
--	----

Наука и практика



Science and Practice

Научная статья

УДК 616-006.04

Роль нейтрофилов в прогнозе развития рака и возможные точки для терапевтических вмешательств

Анна Константиновна Голубцова[✉], Евгения Борисовна Кантышева,
Анастасия Владимировна Новосёлова, Михаил Владимирович Попугайло

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[✉]golubtsova.ak@mail.ru

Аннотация. В обзоре рассмотрена сложная роль нейтрофилов в патогенезе раковых заболеваний. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам может указывать на степень злокачественности опухоли и иметь большое прогностическое значение. Нейтрофилы, а также воздействие на их метаболические пути являются перспективным направлением в иммунотерапии рака.

Ключевые слова: нейтрофилы, рак, внеклеточные ловушки, биомаркеры, терапия онкологических заболеваний

Для цитирования: Роль нейтрофилов в прогнозе развития рака и возможные точки для терапевтических вмешательств / А. К. Голубцова, Е. Б. Кантышева, А. В. Новосёлова, М. В. Попугайло // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 8–14.

Original article

The Role of Neutrophils in Cancer Prognosis and Possible Points for Therapeutic Interventions

Anna K. Golubtsova[✉], Evgeniya B. Kantysheva,
Anastasia V. Novoselova, Mikhail V. Popugaylo

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ golubtsova.ak@mail.ru

Abstract. This review examines the complex role of neutrophils in the pathogenesis of cancer. Neutrophil extracellular traps and the ratio of neutrophils to lymphocytes may indicate the degree of malignancy of the tumor and have great prognostic value. Neutrophils, as well as the impact on their metabolic pathways, are a promising direction in cancer immunotherapy.

Keywords: neutrophils, cancer, extracellular traps, biomarkers, cancer therapy

For citation: Golubtsova AK, Kantysheva EB, Novoselova AV, Popugaylo MV. The role of neutrophils in cancer prognosis and possible points for therapeutic interventions. Bulletin of USMU. 2022;(3–4):8–14. Russian.

Введение. Нейтрофилы являются наиболее распространенными циркулирующими лейкоцитами, на их долю приходится 50–70 % клеток крови. Эти клетки представляют собой первую линию защиты от инфекций, поэтому они быстро поступают из кровотока в место повреждения, где уничтожают патогены путем фагоцитоза, дегрануляции и высвобождения внеклеточных ловушек (NETs) [1].

Также нейтрофилы являются существенной частью микроокружения опухоли, при этом показано, что они способны как стимулировать рост опухолей и способствовать их метастазированию, так и подавлять его. В связи с противоречивой ролью нейтрофилов в патогенезе развития раковых опухолей необходимо учитывать возможные влияния этих клеток при планировании лечения [2].

Цель работы — оценить роль нейтрофилов в прогнозе развития онкологических заболеваний и в эффективности их лечения.

Нейтрофилы как маркеры онкологических заболеваний. Полученная в последние годы информация о функциях нейтрофилов формирует новое понимание их роли в физиологии и патологии. Одним из практических выходов из этого являются предложения использовать полученные сведения для диагностики патологических процессов. Это может улучшить качество диагностики и повлиять на эффективность проводимой терапии.

Биомаркеры NETs. В частности, была показана клиническая полезность определения биомаркеров NETs в слюне, сыворотке крови и опухолевой ткани в качестве потенциальной прогностической и терапевтической мишени у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта: в супернатантах, полученных после инкубации нейтрофилов у пациентов, страдающих заболеванием, было установлено увеличение концентрации циркулирующих фрагментов свободной ДНК, которые образуют каркас NETs [3].

Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам. Известно, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов играет важную роль как маркер определения злокачественности новообразования. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (*англ.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR) считалось показателем системного воспаления во многих современных клинических исследованиях, когда у пациентов не было явной инфекции. Между тем онкогенез тесно связан с воспалением, поскольку показано, что воспалительные клетки способствуют пролиферации раковых клеток, ангиогенезу и инвазии опухоли [4].

В настоящее время существует множество исследований, показывающих неблагоприятный прогноз у пациентов, имеющих высокие уровни этого соотношения. Так, предполагается, что высокое значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови связано с худшими исходами онкологической выживаемости, например, при раке гортани [5], раке желудка [6], колоректальном раке II стадии [7]. Результаты определения NLR у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии показали, что увеличение NLR в послеоперационный период является потенциальным маркером раннего выявления рецидива [8].

Нейтрофилы как мишень для терапевтических вмешательств. Борьба с ранним ангиогенезом опухоли. Опухолевый ангиогенез является одним из наиболее важных этапов прогрессирования рака. Показано, что проангиогенные нейтрофилы в значительной степени способствуют метастазированию, что также делает эти клетки перспективной мишенью в борьбе с прогрессированием рака.

Установлено, что нейтрофилы поддерживают ангиогенез опухоли за счет высвобождения многочисленных проангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (*англ.* Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF); фактор роста фибробластов 2 (*англ.* Fibroblast Growth Factor 2, FGF-2); онкостатин М; интерлейкин-17; матриксная металлопротеиназа (*англ.* Matrix metalloproteinase 9, MMP-9); белок, нейтрофильный медиатор ангиогенеза опухоли (Bv8); алармины S100A8/9, STAT3 (*англ.* Signal Transducer and Activator of Transcription 3 — сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT, который у человека кодируется геном STAT3; STAT3 является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста) и NETs. Выявление других возможных проангиогенных факторов могло бы усилить успешность терапии рака [9].

Самые первые исследования антиангиогенной терапии были сосредоточены на блокировании передачи сигналов VEGF/VEGFR с помощью специфических моноклональных антител. В настоящее время бевацизумаб и рамцизумаб являются основными препаратами для подавления ангиогенеза при раке. Однако выяснилось, что эти препараты оказались малоэффективными в клинических испытаниях из-за сформировавшейся резистентности опухоли

ли к ним. Влияние нейтрофилов на резистентность к анти-VEGF-терапии было продемонстрировано в исследовании К. Джун и др. (*англ.* K. Jung et. al.; 2017) [8], которые показали, что повышенная нейтрофильная инфильтрация после введения анти-VEGF-2 способствует ангиогенезу опухоли и снижает эффективность терапии. В этом исследовании было показано, что моноциты комплекса лимфоцитарного антигена 6, локус C10 (*англ.* Lymphocyte Antigen 6 Complex, Locus C10, Ly6C10), присутствующие в опухоли, облегчают рекрутирование Ly6G⁺ нейтрофилов после анти-VEGFR2-терапии посредством высвобождения CXCL5 (C-X-C Motif Chemokine 5). Интересно, что сочетание лечения, направленного против нейтрофилов, с антиангиогенной терапией путем введения анти-Ly6G-антитела ограничивает ангиогенез и поддерживает эффективность терапии против VEGFR2 [10].

Та же исследовательская группа продемонстрировала в другом исследовании, что антиангиогенное лечение увеличивает экспрессию CXCL12 в опухолях и приводит к рекрутированию CXCR4⁺ проангиогенных нейтрофилов. Блокада CXCR4 с помощью AMD3100 (плериксафор, является низкомолекулярным ингибитором CXCR4) ингибировала Ly6G⁺ инфильтрацию нейтрофилов в опухоль, что приводило к повышению эффективности анти-VEGF-терапии [11].

Одной из причин инфильтрации нейтрофилами метастазов у пациентов с колоректальным раком при анти-VEGF-терапии предполагается развитие в них активного воспалительного процесса. С помощью иммуногистохимических методов окрашивания было продемонстрировано наличие CD177⁺ нейтрофилов в образцах метастаз колоректального рака. Комбинация традиционной антиангиогенной терапии (бевацизумаб) и нового соединения анти-VEGF/анти-Ang2 (BI-880) уменьшала инфильтрацию нейтрофилов, а также ангиогенез, рост опухоли и гипоксию ткани. Показано, что мыши с VEGF-резистентными колоректальными опухолями имеют повышенный уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (*англ.* Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF) в плазме, что приводит к сильной мобилизации нейтрофилов, их опухолевой инфильтрации и индукции экспрессии Vn8, что поддерживает опухолевый ангиогенез. Было также показано, что терапия против VEGF в сочетании с антителами против G-CSF или против Vn8 эффективно подавляет рост опухоли [10].

Запуск нейтрофил-опосредованного противоракового иммунитета. Известно, что галектин-9 (Gal-9) обладает прямой цитотоксической и опухолеселективной активностью по отношению к линиям раковых клеток различного происхождения. В исследовании Н. Устюновска Автенюк и др. (*англ.* N. Ustyanyovska Avtenyuk et. al.) [12] показано, что Gal-9 вызывает выраженные изменения мембран в раковых клетках. В частности фосфатидилсерин быстро выводился наружу, а антифагоцитарный регулятор CD47 подавлялся в течение нескольких минут. В соответствии с этим обработка смешанных культур

нейтрофилов — опухолевых клеток Gal-9 запускала трогоцитоз, усиливала антителозависимый клеточный фагоцитоз раковых клеток и снижала адгезию раковых клеток в смешанных культурах лейкоцитов и раковых клеток. Помимо этого, при смешивании лейкоцитов с предварительно прикрепленными раковыми клетками была обнаружена заметная цитотоксичность, которая исчезала при истощении пула нейтрофилов. В совокупности лечение Gal-9 активировало опосредованный нейтрофилами противораковый иммунитет, что приводило к элиминации эпителиальных раковых клеток [12]. Эти исследования позволяют говорить о том, что использование Gal-9 является перспективным направлением в терапии рака.

Выводы. Нейтрофилы могут быть использованы в качестве маркера онкологического заболевания. Уже известны по меньшей мере два прогностически значимых параметра, позволяющих судить о злокачественности опухоли: соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и наличие нейтрофильных внеклеточных ловушек в слюне, сыворотке крови и опухолевой ткани.

Опосредованный нейтрофилами опухолевый ангиогенез и метастазирование препятствуют достижению успеха в лечении многих видов рака. Тем не менее воздействия как на ангиогенез, так и на функции нейтрофилов при раке демонстрируют большой потенциал и являются перспективными направлениями в иммунотерапии рака.

Список источников

1. Targeting Metabolic Pathways of Myeloid Cells Improves Cancer Immunotherapy / J. Li, Ch. Bolyard, G. Xin, Z. Li // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9 (747863). P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.747863>.
2. Kraus R. F., Gruber M. A. Neutrophils-From Bone Marrow to First-Line Defense of the Innate Immune System // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12 (767175). P. 1–35. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767175>.
3. NETs biomarkers in saliva and serum OSCC patients: One hypothesis, two conclusions / G. Marzena, D. Dziemianczyk-Pakie, W. Ratajczak-Wrona [et al.] // *Advances in Medical Sciences.* 2022. Vol. 67 (1). P. 45–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.12.004>.
4. Shehua Q., Golubnitschaja O., Zhan X. Chronic inflammation: key player and biomarker-set to predict and prevent cancer development and progression based on individualized patient profiles // *EPMA J.* 2019. Vol. 10 (4). P. 365–381. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00194-x>.
5. Prognostic impact of neutrophils-to-lymphocytes ratio (NLR), PD-L1 expression, and tumor immune microenvironment in laryngeal cancer / L. Franz L. Alessandrini, E. Fasanaroc [et al.] // *Annals of Diagnostic Pathology.* 2021. Vol. 50. P. 50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiag-path.2020.151657>.

6. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis / Z. Xin-Ji, L. Yong-Gang, S. Xiao-Jun [et al.] // *International Journal of Surgery*. 2015. Vol. 21. P. 84–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.07.681>.
7. Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients / N. Dimitriou, E. Felekouras, I. Karavokyros [et al.] // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18 (1). P. 1202. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5042-x>.
8. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a detection marker of tumor recurrence in patients with muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy/M. Yosuke, M. Miyake, K. Shimada [et al.] // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016. Vol.34. P. 256–257. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.02.012>.
9. The Good, the Bad, and the Ugly: Neutrophils, Angiogenesis, and Cancer / I. Ozel, I. Duerig, M. Domnich [et al.] // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 10 (66). P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14030536>.
10. Ly6Clo monocytes drive immunosuppression and confer resistance to anti-VEGFR2 cancer therapy / K. Jung, T. Heishi, O. F. Khan [et al.] // *J Clin Invest*. 2017. Vol. 127 (8). P. 3039–3051. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI93182>.
11. Targeting CXCR4-dependent immunosuppressive Ly6Clow monocytes improves antiangiogenic therapy in colorectal cancer / K. Jung, T. Heishi, J. Inacio [et al.] // *PNAS*. 2017. Vol. 114 (39). P. 10455–10460. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1710754114>.
12. Galectin-9 Triggers Neutrophil-Mediated Anticancer Immunity / N. Ustyanovska Avtenyuk, G. Choukrani, E. Ammatuna [et al.] // *Biomedicines*. 2021. Vol. 10 (66). P. 10–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010066>.

Сведения об авторах

Анна Константиновна Голубцова — студент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: golubtsova.ak@mail.ru.

Евгения Борисовна Кантышева — студент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Анастасия Владимировна Новосёлова — студент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Михаил Владимирович Попугайло — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный ме-

дицинский университет (Екатеринбург, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Information about the authors

Anna K. Golubtsova – Student of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: golubtsova.ak@mail.ru.

Evgeniya B. Kantysheva – Student of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Anastasia V. Novoselova – Student of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Mikhail V. Popugaylo – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Научная статья

УДК 616-006.699

Определение эпителиальной природы клеток и уровня пролиферативной активности Ki-67 в первичной культуре карциномы молочной железы

Артём Андреевич Медведев^{1✉}, Анна Сергеевна Могиленских²,
Ирина Артёмовна Гронь³, Елена Олеговна Шамшурина⁴,
Екатерина Владимировна Гребенюк⁵, Сергей Владимирович Сазонов⁶

^{1–6} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{2–6} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

✉ irina.gron243@gmail.com

Аннотация. *Введение.* Несмотря на то, что иммуногистохимический метод получил наибольшее распространение в клинической практике, его использование при исследовании культур клеток невозможно, поэтому в качестве альтернативного метода используется экспрессия молекулярных маркеров на клеточном уровне — иммуноцитохимический метод. *Цель исследования* — изучить возможность первичной клеточной культуры сохранять пролиферативную способность и эпителиальную природу клеток на протяжении нескольких пассажей. *Материал и методы.* В работе описан случай получения первичной клеточной культуры карциномы молочной железы. Проведено исследование индекса клеточной пролиферации Ki-67 и определение эпителиальной природы клеток. *Результаты.* При определении индекса клеточной пролиферации Ki-67 была отмечена тенденция к увеличению данного индекса на втором пассаже. Максимально низкий уровень был отмечен на первом пассаже и составлял 8,9% окрашенных клеток. Для определения возможности использования полученной культуры после процедуры криоконсервации было выполнено повторное исследование на оба белка на третьем пассаже. Полученные данные имеют статистически значимые различия по критерию Манна — Уитни и составляют для Ki-67 27,3% и 47,2%, для экспрессии цитокератина — 75% и 81% соответственно. *Обсуждение.* При получении клеточной культуры уровень индекса клеточной пролиферации Ki-67 соответствовал уровню изначального образца на первом пассаже. При дальнейших пересевах клетки культуры демонстрировали высокий индекс, что свидетельствует о высоком уровне пролиферативных процессов и может быть связан с особенностями рецепторного аппарата клеток. Уровень цитокератина свидетельствует об эпителиальной природе опухоли, что необходимо учитывать при разного рода молекулярных исследованиях эпителиальных кле-

ток in vitro. **Выводы.** Первичная культура карциномы молочной железы в ходе культивирования сохраняет преимущественно эпителиальную природу на протяжении трех пассажей и после криоконсервации. Индекс клеточной пролиферации Ki-67 меняется при пересевах культуры.

Ключевые слова: первичная клеточная культура, Ki-67, цитокератин, карцинома молочной железы

Для цитирования: Определение эпителиальной природы клеток и уровня пролиферативной активности Ki-67 в первичной культуре карциномы молочной железы / А. М. Медведев, А. С. Могиленских, И. А. Гронь [и др.] // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 15–22.

Original article

Determination of the Epithelial Nature of Cells and the Level of Proliferative Activity of Ki-67 in the Primary Culture of Breast Carcinoma

Artyom A. Medvedev^{1✉}, Anna S. Mogilenskikh², Irina A. Gron³,
Elena O. Shamshurina⁴, Ekaterina V. Grebenyuk⁵, Sergey V. Sazonov⁶

^{1–6} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{2–6} Institute of Medical Cellular Technologies, Ekaterinburg, Russia

✉ irina.gron243@gmail.com

Abstract. Introduction. Despite the fact that the immunohistochemical method is the most widely used in clinical practice, its use in the study of cell cultures is impossible, therefore, expression of molecular markers at the cellular level, the immunocytochemical method, is used as an alternative method. *The aim of the study* was to study the possibility of primary cell culture to maintain the proliferative ability and epithelial nature of cells over several passages. *Material and methods.* The paper describes a case of obtaining a primary cell culture of breast carcinoma. A study of the Ki-67 cell proliferation index and determination of the epithelial nature of the cells was carried out. *Results.* When determining the index of cell proliferation Ki-67, there was a tendency to increase this index at the second passage. The lowest level was noted at the first passage and amounted to 8.9% of stained cells. To determine the possibility of using the obtained culture after the cryopreservation procedure, a second study was performed for both proteins at the third passage. The data obtained do have statistically significant differences according to the Mann–Whitney test and are 27.3% and 47.2% for Ki-67, 75% and 81% for cytokeratin expression, respectively. *Discussion.* The level of the Ki-67 cell proliferation index corresponded to the level of the initial sample at the first passage, when the cell culture was received. The cells showed a high index during further replanting. This indicates a high level of proliferative processes. This may be due to

the peculiarities of the receptor apparatus of cells. The cytokeratin level indicates the epithelial nature of the tumor. This should be taken into account in various kinds of molecular studies of epithelial cells in vitro. *Conclusion.* The primary culture of breast carcinoma during cultivation retains a predominantly epithelial nature for three passages and after cryopreservation. The cell proliferation index Ki-67 changes during culture subcultures.

Keywords: primary cell culture, Ki-67, cytokeratin, breast carcinoma

For citation: Medvedev AA, Mogilenskikh AS, Gron IA, Shamshurina EO, Grebenyuk EV, Sazonov SV. Determination of the epithelial nature of cells and the level of proliferative activity of Ki-67 in the primary culture of breast carcinoma. *Bulletin of USMU.* 2022; (3–4):15–22. Russian.

Введение. Иммуногистохимический (ИГХ) метод, получивший наибольшее распространение в клинической практике, стал золотым стандартом в определении рецепторов эстрогена, прогестерона и онкопротеина HER2/neu в клетках карциномы молочной железы (КМЖ). Метод позволяет определить число положительно реагирующих клеток, оценить степень интенсивности реакции и дать точную рецепторную характеристику опухоли [1–3]. При исследовании культур клеток использование данного метода невозможно, поэтому в качестве альтернативного метода используется экспрессия молекулярных маркеров на клеточном уровне — иммуноцитохимический метод (ИЦХ). Однако не всегда протоколы по демаскировке и последующему окрашиванию сопоставимы для клеток и ткани.

В данном исследовании на цитологическом материале, полученном от клеток КМЖ определенного подтипа, определялось два параметра: уровень экспрессии цитокератина и индекс пролиферации опухоли с помощью ядерного белка Ki-67. Имеются данные о том, что уровень цитокератина меняется при эпителиально-мезенхимальном переходе, что играет важную роль в изучении процессов метастазирования [4–9]. Ядерный белок Ki-67 присутствует во всех активно пролиферирующих клетках, что позволяет использовать его как маркер при постановке онкологического диагноза. Резкое снижение уровня Ki-67 происходит на поздних стадиях митоза во время анафазы и телофазы [9].

Цель исследования — изучить возможность первичной клеточной культуры сохранять пролиферативную способность и эпителиальную природу клеток на протяжении нескольких пассажей

Материалы и методы. Материал был получен в ходе хирургического вмешательства у пациентки с диагнозом «карцинома молочной железы». Работа одобрена локальным этическим комитетом (ЛЭК) Уральского государственного медицинского университета (УГМУ) (протокол № 1 от 24.01.2020). Наличие клинического диагноза, отсутствие терапии перед операцией и добровольное согласие пациентки послужили критерием включения образ-

ца в исследование. Из части материала была получена первичная клеточная культура. Выделение клеток производилось ферментативным способом. Для этого измельченный образец помещали в смесь коллагеназы — гиалуронидазы и инкубировали около 15—16 ч в отсутствии CO_2 на шейкере. После чего выделяли осадок, содержащий предположительно эпителиальную фракцию клеток (центрифугировали при 0,7 RPM 30 с). Полученный осадок ресуспендировали сначала с трипсином, затем с диспазой — ДНКазой. Между ферментативной обработкой смесь центрифугировали при 1,4 RPM (5 мин). Затем клеточный осадок растворяли в питательной среде Mammocult™ Human Medium (STEMCELL) и помещали в культуральные флаконы. Для пересева клеточную культуру диссоциировали в трипсине, часть осадка распределяли на предметные стекла, покрытые коллагеном и помещенные в чашки Петри, культивировали 1—2 дня для проведения ИЦХ-исследования. Фиксация образцов осуществлялась в 10 % нейтральном формальдегиде. Для подготовки к ИЦХ выполняли проводку по ксилолам и спиртам. При определении принадлежности клеток к эпителиоцитам с использованием антитела anti-Pan Keratin (AE1/AE3/РСК26) Primary Antibody (Roche diagnostics, США) демаскировка проводилась в растворе Тритон X-100 (10 мин) и трипсина (10 мин). Для определения индекса Ki-67 демаскировку проводили в цитратном буфере на водяной бане в течение 90 мин. На каждом пассаже полученную культуру подвергали процедуре криоконсервации по стандартным протоколам. Для заморозки использовали среду «Криомед» (Россия). Контроль за ростом культуры проводился с помощью микроскопа Eclipse TS100, Nikon, определение подтипа осуществлялось с помощью микроскопа Meiji Techno MT4200L.

Из другой части материала были изготовлены парафиновые блоки для иммуногистохимической оценки опухоли. Иммуногистохимические реакции осуществлялись в автостейнере DАСО (Дания). Для определения экспрессии к рецепторам срезы окрашивали моноклональными антителами к рецепторам эстрогенов (клон 1D5, Dako, Дания), рецепторам прогестерона (клон PgR636, Dako, Дания), Ki-67 (клон MIB-1, Dako, Дания), а также моноклональными антителами к HER2/neu (clone 4B5, Rabbit Monoclonal primary Antibody, Ventana, США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином. Для статистической обработки использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни, подсчет производился в программе MS Excel. При проверке гипотезы критический уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты. По итогам иммуногистохимического исследования образца КМЖ выявлена экспрессия рецепторов Эстрогена (ER) — 20 баллов, Прогестерона (PR) — 70 баллов, Ki-67—10 %, амплификация гена HER2 — отсутствует. Согласно классификации иммуногистохимических подтипов КМЖ данный образец относится к люминальному А подтипу. Определяли по шкале Allred от 0 до 8 баллов, учитывающей одновременно количество окрашенных

ядер опухолевых клеток и интенсивность их окраски, уровень пролиферации клеток опухоли по экспрессии Ki-67 рассчитывали по процентному отношению числа окрашенных ядер опухолевых клеток ко всем клеткам (%) [9].

Полученную из образца культуру КМЖ анализировали в течение трех пассажей. При определении индекса клеточной пролиферации Ki-67 была отмечена тенденция к увеличению данного индекса на втором пассаже. Максимально низкий уровень был отмечен на первом пассаже и составлял 8,9 % окрашенных клеток (рис.).

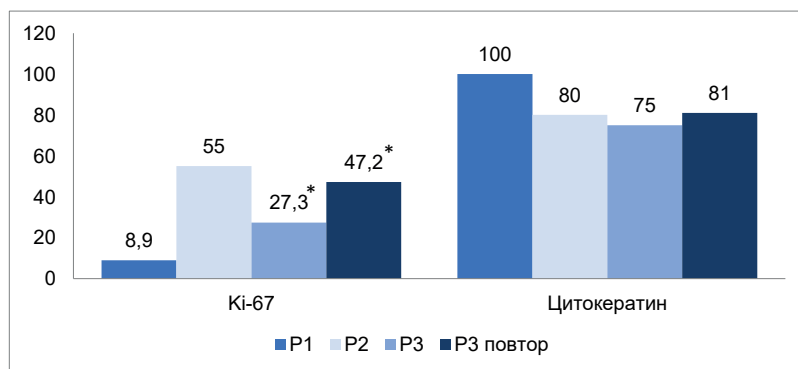


Рис. Соотношение окрашенных клеток экспрессирующих белок Ki-67 и цитокератин, % (* — $p < 0,05$, критерий Манна — Уитни)

На всех пассажах большинство клеток демонстрируют эпителиальный фенотип. На третьем пассаже процент данных клеток снижается до 75 % при первом исследовании.

Для определения возможности использования полученной культуры после процедуры криоконсервации было выполнено повторное исследование на оба белка на третьем пассаже. Для Ki-67 полученные значения имеют значимые различия и составляют 27,3 % и 47,2 % ($p < 0,05$, критерий Манна — Уитни), для уровня экспрессии цитокератина различий не обнаружено, уровень составил 75 % и 81 % ($p > 0,05$, критерий Манна — Уитни).

Обсуждение. При использовании первичной культуры как модели для персонализированной терапии рака необходимо учитывать молекулярно-генетические изменения, происходящие в клетках во время получения культуры, криоконсервации и других процессов, необходимых для поддержания и сохранения клеток [10].

Белок Ki-67 свидетельствует о высоком уровне пролиферативных процессов и связан с особенностями рецепторного аппарата клеток. Так, гормон-рецептор-негативные подтипы опухоли демонстрируют более высокие уровни пролиферативной активности, чем гормон-рецептор-позитивные подтипы [6].

Для исследования был взят образец ткани опухоли люминального А подтипа с низким уровнем Ki-67—10 %. В ходе работы была выявлена тенденция к увеличению уровня Ki-67 на втором и третьем пассажах (55 % и 47,2 %) по сравнению с уровнем данного белка в гистологическом образце ткани и первым пассажем. На данный момент нет работ, посвященных первичным культурам, полученным от образца с низкой пролиферативной активностью.

В исследованиях первичных культур, полученных из образцов люминального В подтипа, также наблюдается повышение уровня Ki-67 при пересевах, по сравнению с образцом ткани. Так, С. В. Сазонов с соавторами (2018) продемонстрировали увеличение уровня Ki-67 на первом пассаже до 30 %, на втором и третьем до 40 % и на четвертом до 52 %, по сравнению с начальным уровнем в опухолевой ткани — 30 % [11]. Увеличение количества клеток с экспрессией Ki-67 свидетельствует о том, что большая часть клеток в культуре находится в активных фазах клеточного цикла [11]. Однако опухоли люминального А подтипа характеризуются низким уровнем Ki-67, поэтому повышение уровня этого белка может быть ограничением к использованию культуры как модели для исследования внутриопухолевых процессов *in vitro*.

При получении первичной клеточной культуры КМЖ также необходимо учитывать, что в образцах опухоли помимо эпителиальных клеток присутствует большое количество фибробластов, которые при культивировании быстрее приспособляются к условиям *in vitro*. Количество клеток, экспрессирующих цитокератин, на всех пассажах оставалось высоким, что свидетельствует о сохранении эпителиальной природы культуры [10—11], в то время как многие авторы указывают на увеличение количества клеток, экспрессирующих мезенхимальный белок виментин [6—7].

Еще одним ограничением в применении клеточной линии, полученной от первичной культуры, может быть изменение молекулярно-биологических характеристик после криоконсервации. Наши результаты показывают значимые изменения в уровне Ki-67 после разморозки и повторного культивирования на третьем пассаже (27,3 % и 47,2 %).

Выводы. Первичная культура карциномы молочной железы в ходе культивирования сохраняет преимущественно эпителиальную природу на протяжении трех пассажей и после криоконсервации. Индекс клеточной пролиферации Ki-67 меняется при пересевах культуры.

Список источников

1. Савостикова М. В., Коротких И. Ю., Лактионов К. П. Иммуноцитохимическое определение важнейших факторов прогноза у больных раком молочной железы // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2014. Т. 3, № 1. С. 33–36.

2. Кайгородова Е. В. Циркулирующие опухолевые клетки: клиническое значение при раке молочной железы (обзор литературы) // Вестник РАМН. 2017. Т. 72, № 6. С. 450–457.

3. Волченко Н. Н., Савостикова М. В. Иммуноцитохимическое исследование при раке молочной железы // Маммология. 2006. № 4. С. 18–21.

4. Бриллиант Ю. М., Бриллиант А. А., Сазонов С. В. Эпителиальные кадгерины и ассоциированные с ними молекулы при инвазивном дольковом раке молочной железы // Архив патологии. 2017. Т. 79, № 1. С. 12–18.

5. Expression of WNT, Hedgehog and NOTCH signaling pathways in HER-2 overexpressed and triple negative subtypes of breast cancer with high and low content of cancer stem cells/S. Demidov, S. Sazonov, A. Brilliant, Y. Brilliant//Annals of Oncology. 2020. Vol. 31, Iss. 2. P. S30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.176>.

5. Экспрессия виментина в культурах клеток эпителиальных опухолей человека / Т. А. Богуши, С. А. Калужный, М. Р. Четыркина [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5, № 2. С. 24–30.

6. Экспрессия белков промежуточных филаментов клеток при получении маммосфер / А. С. Могиленских, Е. В. Гребенюк, Е. О. Шамшурина [и др.] // VII Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи 2021»: тез. форума : материалы VII Петербург. международ. онколог. форума, Санкт-Петербург, 21–27 июня 2021 г. Санкт-Петербург : Вопросы онкологии, 2021. С. 90.

7. Inhibition of proliferation of small intestinal and bronchopulmonary neuroendocrine cell lines by using peptide analogs targeting receptors / M. Kidd, A. V. Schally, R. Pfragner [et al.] // Cancer. 2008. Vol. 112, Iss. 6. P. 1404–1410.

8. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / D. C. Allred, J. M. Harvey, M. Berardo [et al.] // Mod Pathol. 1998. Vol. 11, Iss. 2. P. 155–168.

9. Сазонов С. В., Бриллиант А. А., Бриллиант Ю. М. Связь состояния пролиферативных процессов и особенностей рецепторного аппарата опухолевых клеток карциномы молочной железы // Гены и Клетки. 2017. Т. 12, № 4. С. 76–81.

10. Первый опыт культивирования клеток рака молочной железы / С. В. Сазонов, А. А. Бриллиант, Ф. А. Фадеев // Вестник Урал. мед. академ. науки. 2018. Т. 15, № 6. С. 860–867.

Сведения об авторах

Артём Андреевич Медведев — ассистент кафедры гистологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: medvedevarteym.m@yandex.ru.

Анна Сергеевна Могиленских — аспирант кафедры гистологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: annasajler@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7145-0733>.

Ирина Артёмовна Гронь — студент, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: irina.gron243@gmail.com.

Елена Олеговна Шамшурина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: elshamshurina@gmail.com.

Екатерина Владимировна Гребенюк — аспирант кафедры гистологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: id-1111@mail.ru.

Сергей Владимирович Сазонов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: prof-ssazonov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>.

Information about the authors

Artyom A. Medvedev — Assistant of Department of Histology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: medvedevarteym.m@yandex.ru.

Anna S. Mogilenskikh — Postgraduate Student of Department of Histology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: annasajler@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7145-0733>.

Irina A. Gron — Student, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: irina.gron243@gmail.com.

Elena O. Shamshurina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of Department of Histology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Ekaterina V. Grebenyuk — Postgraduate Student of Department of Histology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: elshamshurina@gmail.com.

Sergey V. Sazonov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Department of Histology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: prof-ssazonov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>.

Научная статья

УДК 616-092.12

Патогенез галлюцинаций при сонном параличе

Рада Сергеевна Дмитриева, Ольга Владиславовна Левакова,
Максим Александрович Домарев,
Михаил Владимирович Попугайло[✉]

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ pathophis@yandex.ru

Аннотация. Сонный паралич — это состояние непроизвольной неподвижности, возникающее во время быстрого сна, который сопровождается «призрачными» галлюцинациями и сильными реакциями страха и тревоги. В данной статье описываются нейрофармакологические механизмы этих галлюцинаторных переживаний. Обращается внимание на роль рецептора серотонина 5-HT_{2A}R в их реализации. Исследования показали, что активация 5-HT_{2A}R может вызывать зрительные галлюцинации, мистические, субъективные состояния и внетелесные переживания. Галлюцинаторные переживания, вызванные серотонином, имеют тенденцию быть «снопоподобными», когда у переживающего появляется понимание, что он галлюцинирует. Предположительно существует механизм, посредством которого серотонин может быть функционально вовлечен в создание галлюцинаций сонного паралича и реакций страха посредством активации 5-HT_{2A}R. Кроме того, в данной статье приводятся рассуждения о влиянии орбитофронтальной коры, богатой рецепторами 5-HT_{2A}, на зрительные пути во время сонного паралича, по сути, на формирование галлюцинаций. Также приводится информация о том, как данный процесс может стать порочным кругом, посредством формирования обратных связей «страх — серотонинергическая система».

Ключевые слова: сонный паралич, галлюцинации, серотонин, дофамин, порочный круг, фаза быстрого сна, орбитофронтальная кора, миндалевидное тело, лимбическая система, рецепторы

Для цитирования: Патогенез галлюцинаций при сонном параличе / Р. С. Дмитриева, О. В. Левакова, М. А. Домарев, М. В. Попугайло // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 23–30.

Original article

Pathogenesis of Hallucinations in Sleep Paralysis

Rada S. Dmitrieva, Olga V. Levakova, Maksim A. Domarev,
Mikhail V. Popugailo [✉]

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[✉] pathophis@yandex.ru

Abstract. Sleep paralysis is a state of involuntary immobility that occurs during REM sleep, which is accompanied by “ghostly” hallucinations and strong reactions of fear and anxiety. This article presents the neuropharmacological mechanisms of these hallucinatory experiences. Attention is drawn to the role of the serotonin 5HT_{2A} R receptor in their implementation. Studies have shown that activation of 5-HT_{2A}R can cause visual hallucinations, mystical, subjective states and out-of-body experiences. Hallucinatory experiences caused by serotonin tend to be “dreamlike” when the experiencer has an understanding that he is hallucinating. Presumably, there is a mechanism by which serotonin can be functionally involved in the creation of hallucinations of sleep paralysis and fear reactions through the activation of 5-HT_{2A}R. In addition, this article discusses the influence of the orbitofrontal cortex, rich in 5-HT_{2A} receptors, on the visual pathways during sleep paralysis, in fact, on the formation of hallucinations. Also information is provided on how this process can become a vicious circle, through the formation of feedback “fear — serotonergic system”.

Keywords: sleep paralysis, hallucinations, serotonin, dopamine, vicious circle, REM sleep phase, orbitofrontal cortex, amygdala, limbic system, receptors

For citation: Dmitrieva RS, Levakova OV, Domarev MA, Popugaylo MV. Pathogenesis of hallucinations in sleep paralysis. *Bulletin of USMU*. 2022; (3–4):23–30. Russian.

Антигон:

Бедная малютка.

Слыхал я, хоть не верил, что являться

Нам могут мертвецы. Коль это так,

Я видел мать твою прошедшей ночью, —

Сон никогда так не был с жизнью схож!

Шекспир. Зимняя сказка, акт III, сцена III

(пер. Т. Щепкиной-Куперник)

Введение. Во время сна с быстрым движением глаз (REM) люди видят яркие, запоминающиеся сны. Если бы человек разыгрывал эти сны, он бы рисковал навредить себе. У мозга есть гениальное решение — на фоне акти-

вирования коры больших полушарий (КБП), блокируются ее эфферентные влияния на мышцы, что оставляет тело человека временно парализованным. В этом участвуют варолиев мост и гипоталамус, которые подавляют тонус скелетных мышц через интернейроны спинного мозга, через тормозные нейротрансмиттеры гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глицин. Однако есть и исключение — глазные мышцы, активация которых приводит к быстрой двигательной активности глаз (REM sleep) [1]. Тем не менее чувственные восприятия и двигательные аспекты быстрого сна могут иногда разделяться, так что спящий начинает просыпаться до того, как мышечный паралич ослабевает. Результатом является состояние, называемое сонным параличом, при котором человек временно парализован, но при этом бодрствует. Другими словами, сонный паралич — это уникальное диссоциированное состояние с одновременными элементами как быстрого сна, так и бодрствования, когда спящий бездвигжен, но перцептивно бодрствует [2]. Необходимо отметить, что в механизмах сонного паралича много неясного и спорного, вплоть до того, как оценивать это явление — признавать его физиологическим или проявлением патологии. По данному вопросу существует множество различных точек зрения.

Цель — на основе анализа литературных источников о сонном параличе описать современные представления о его происхождении, патогенезе, особенностях нейрофармакологии. Проанализировать, насколько обоснованы заявления о том, что данные галлюцинации являются патологией или их следует отнести к вариантам нормы.

Материалы и методы. Анализ научных статей, их сравнение и обсуждение проводились с помощью поисково-информационных баз данных (PubMed, eLibrary) методом поиска. Проанализировано 20 источников, в которых была освещена данная тема.

Результаты и обсуждение. В различных исследованиях было показано, что во время сонного паралича возникает десинхронизация между двигательным и сенсорным восприятием, что приводит к нарушению проведения возбуждения от органа или ткани в центральную нервную систему (ЦНС) [3]. Это может привести к искажению образа тела, вызывая функциональное нарушение мультисенсорной обработки тела и себя в височно-теменном соединении (ВТС) и правой верхней теменной доле — структурах, имеющих решающее значение для построения нервной системой представления о теле [4]. Вполне вероятно, что галлюцинации сонного паралича возникают в результате взаимодействия нескольких систем мозга и синергетического влияния нескольких механизмов. Активация рецептора серотонина 2A (5-HT_{2A}R) может играть важную роль в создании этих галлюцинаций [5].

Нейропептид циркадной системы орексин, образующийся клетками латерального гипоталамуса, стимулирует OX1 рецепторы, тем самым активируя инозитол-3-фосфатную систему, что приводит к возбуждению клетки

и усилению экспрессии в нейроне возбуждающих N-метил-D-аспартатных рецепторов глутаминовой кислоты, что играет важную роль в поддержании бодрствования [6]. Орексиновые нейроны активируются, когда повышается уровень света и инактивируются, когда уровень света снижается [7]. Нейродегенеративная потеря этих нейронов бодрствования приводит к изнурительному расстройству сна — нарколепсии. Орексиновые нейроны также проецируются в дорсальное ядро шва, чтобы возбуждать серотониновые (5-НТ) нейроны [8]. Одной из особенностей серотониновых нейронов в ядре шва является то, что они перестают возбуждаться во время REM-сна, что позволяет предположить, что ядро шва функционирует как тормозная зона REM-сна [9].

Активация рецепторов серотонина 2 А и их роль в возникновении галлюцинаций. В зрительной коре имеется большое количество 5-НТ_{2А}-серотониновых рецепторов, активация которых вызывает зрительные галлюцинации за счет повышения возбудимости коры, и другие зрительные реакции коры [10].

Рецепторы серотонина 2 А также находятся и в лимбической системе, в которой работают через Gq белок, активируя инозитол-3-фосфатную систему, которая обеспечивает активацию протеинкиназ и фосфорилирование внутриклеточных структурных белков и ферментов. Это приводит к возбуждению нейронов, тем самым вызывая эмоцию тревоги [11]. Люди с более высокой активностью серотонина, как правило, более боязливы. Исследования показали, что рецепторы 5-НТ_{2А} оказывают влияние на медиальные префронтальные области, которые регулируют активность миндалевидного тела во время реакции «бей или беги». Обобщая вышесказанное, 5-НТ_{2А}-рецепторы управляют как зрительными галлюцинациями, так и эмоциональным окрашиванием вроде бы «бессмысленных» сигналов (таких как страх) [12].

При пробуждении активируются нейроны, которые продуцируют орексин, рецепторы которого находятся как в гипоталамусе, так и в ядрах шва (в так называемой зоне торможения быстрого сна); в ядрах шва орексиновые нейроны возбуждают нейроны, продуцирующие серотонин, которые способствуют возбуждению коры. Таким образом, активируется серотонинергическая система (фазовое повышение уровня серотонина) [13]. Серотонин сам по себе не является галлюциногенным. Его метаболиты воздействуют на 5 НТ_{2А}-рецепторы, чрезмерная активация которых во время REM-сна может привести к значительному повышению возбудимости коры, что сопровождается галлюцинациями. Это сопровождается повышенным высвобождением глутамата в неокортексе. Тем самым стимулируются лобно-стриатумные глутаматергические пути, что еще больше активирует лимбическую систему [14]. К тому же усиленное высвобождение глутамата повышает пре-синаптическую активность по сравнению с постсинаптической, что обуславливает атонию.

Серотонинергические галлюцинации и перцептивные состояния сонного паралича. Серотонинергическая и дофаминергическая передачи находятся

в реципрокных отношениях, следовательно, стимуляция 5-НТ₂ рецепторов, стимулируя серотонинергическую систему, приводит к снижению эффектов дофамина. При этом снижается дофаминергическая передача по мезокортикальному пути, что приводит к тому, что галлюцинации приобретают нереалистичную картину подобно сновидениям [15].

Галлюцинации сонного паралича имеют тенденцию быть «подобными снам», причем до такой степени, что само событие иногда интерпретируется как сон, особенно в культурах, в которых нет объяснения или социально-когнитивной основы для переживаний [16]. Более того, во время сонного паралича больной может полностью осознавать, что он на самом деле галлюцинирует.

Сонный паралич включает в себя ряд симптомов, связанных с активацией серотонинергической системы, которые проявляются повышенной бдительностью, чувством беспомощности и страха. Страх, в свою очередь, по обратным связям усиливает выброс серотонина, следовательно, процесс приобретает характер порочного круга [5].

С одной стороны, серотонин действует как блокирующая система чувства тревоги (или система «пока не паникуйте»), в которой дистальные угрозы вызывают тревогу через миндалевидное тело и лобную кору, в то же время сдерживая преждевременную активацию (PAG) реакций «бей или беги» через серотониновые 5 НТ₂ А-рецепторы в ядрах шва. С другой стороны, когда угрозы являются проксимальными (например, вера в неизбежную смерть или гипоксия) серотонин активирует PAG («бей или беги»), что приводит к паническим реакциям [17].

Миндалевидное тело, богатое рецепторами 5-НТ₂А, связано с орбитофронтальной корой и может служить важным источником информации для нее об афферентной ценности стимулов. Орбитофронтальная кора представляет собой тесно связанный ассоциативный центр, который получает информацию от различных сенсорных модальностей, включая лимбические центры [18]. Рецепторы 5-НТ₂А плотно сконцентрированы в орбитофронтальной коре и во время сонного паралича 5-НТ₂А-индуцированная цепь страха через орбитофронтальную кору, напрямую влияет на зрительные пути и, следовательно, на развитие галлюцинаций и придает им эмоциональную окраску в зависимости от эмоционального состояния человека (депрессия, усталость) [19]. Эта активация мозговой системы позволяет интерпретировать внутренние ощущения и неоднозначные сигналы как угрожающие и внешне обусловленные.

Также существует теория, что люди с повышенной плотностью 5-НТ₂А-рецепторов более склонны к галлюцинациям во время сонного паралича. Эти галлюцинации могут быть связаны с экспрессией гена НТ₂А на длинном плече хромосомы 13, который обеспечивает более высокую плотность рецепторов [20].

Выводы. Таким образом, на основании анализа литературных источников можно говорить о том, что в патогенезе сонного паралича важную роль играет целый комплекс нейрогуморальных структур, которые представляют собой систему взаимодействий, включая прямые и обратные связи, а также характеризуют десинхронизацию мозговой и мышечной активности во время фазы быстрого сна. Сонный паралич хоть и вызывает сильный страх и тревогу, однако многие авторы считают, что подавляющее большинство эпизодов носят доброкачественный характер и не связаны с серьезной патологией. Признается, что часто нет необходимости в лечении сонного паралича, за исключением случаев повторяющихся эпизодов страха. Кроме того, сонный паралич можно научиться контролировать, ведь стресс и нарушенный режим сна — это основные факторы, которые вызывают данное состояние, с которыми можно бороться, не прибегая к помощи специалистов.

Список источников

1. Jalal B., Ramachandran V. S. Sleep paralysis and the bedroom intruder: the role of the right superior parietal, phantom pain and body image projection // *Med Hypotheses*. 2014. No 83. P. 755–757.
2. Comparative Prevalence of Isolated Sleep Paralysis in Kuwaiti, Sudanese, and American College Students / A. Awadalla, G. Al-Fayez, M. Harville [et al.] // *Psychological Reports*. 2004. Vol. 95, Iss. 1. P. 317–322.
3. Neurodegenerative disease status and postmortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study / A. Iranzo, E. Tolosa, E. Gelpi [et al.] // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12. P. 443–453.
4. Evarts E. V. Temporal patterns of discharge of pyramidal tract neurons during sleep and waking in the monkey // *J Neurophysiol*. 1964. Vol. 27. P. 152–171.
5. Peever J., Luppi P. H., Montplaisir J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder // *Trends Neurosci*. 2014. Vol. 37. P. 279–288.
6. Exclusive postsynaptic action of hypocretin-orexin on sublayer 6b cortical neurons / L. Bayer, M. Serafin, E. Eggermann [et al.] // *J Neurosci*. 2004. Vol. 24. P. 6760–6764.
7. Pessoa L., Adolphs R. Emotion processing and the amygdala: from a ‘low road’ to ‘many roads’ of evaluating biological significance // *Nat Rev Neurosci*. 2010. Vol. 11. P. 773–783.
8. Sleep Paralysis, a Medical Condition with a Diverse Cultural Interpretation / E. Olunu, R. Kimo, E. Olufunmbi Onigbinde // *Int J Appl Basic Med Res*. 2018. Vol. 8, Iss. 4. P. 272.
9. Gaebel W., Zielasek J. Future classification of psychotic disorders // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009. Vol. 259. P. 213–218.

10. A twin and molecular genetics study of sleep paralysis and associated factors / D. Denis, C. C. French, R. Rowe [et al.] // *J Sleep Res.* 2015. Vol. 24. P. 438—446.
11. LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala // *Cell Mol Neurobiol.* 2003. Vol. 23. P. 727—738.
12. Brooks P. L., Peever J. H. Identification of the transmitter and receptor mechanisms responsible for REM sleep paralysis // *J Neurosci.* 2012. Vol. 32. P. 9785—9795.
13. Mechanisms of REM sleep in health and disease / J. J. Fraigne, K. P. Grace, R. L. Horner // *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2014. Vol. 20, Iss. 6. P. 527—532.
14. Baland J. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug // *Psychopharmacology.* 2018. Vol. 235. P. 3083—3091.
15. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy / R. B. Kornum, M. Kawashima, J. Faraco [et al.] // *Nat Genet.* 2015. Vol. 43. P. 66—71.
16. Multimodal imaging of human early visual cortex by combining functional and molecular measurements with fMRI and PET / F. Gerstl, C. Windischberger, M. Mitterhauser // *Neuroimage.* 2008. Vol. 41. P. 204—211.
17. Rosen J. B., Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety // *Psychol Rev.* 1998. Vol. 105. P. 325—350.
18. Wirth K. J., Steinmeyer K., Ruetten H. Sensitization of upper airway mechanoreceptors as a new pharmacologic principle to treat obstructive sleep apnea: investigations with AVE0118 in anesthetized pigs // *Sleep.* 2013. Vol. 36. P. 699—708.
19. Fukuda K., Ogilvie R. D., Takeuchi T. Recognition of sleep paralysis among normal adults in Canada and in Japan // *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000. Vol. 54. P. 292—293.
20. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study / R. Boissard, D. Gervasoni, M. H. Schmidt [et al.] // *Eur J Neurosci.* 2002. Vol. 16. P. 1959—1973.

Сведения об авторах

Рада Сергеевна Дмитриева — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Ольга Владиславовна Левакова — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Максим Александрович Домарев — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Михаил Владимирович Попугайло — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: pathophis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Information about the authors

Rada S. Dmitrieva — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Olga V. Levakova — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Maksim A. Domarev — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Mikhail V. Popugaylo — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of Department of Pathological physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: pathophis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Оригинальная статья

УДК 616.36-003.93

Роль микроРНК в регуляции фиброза печени

Кирилл Сергеевич Коробейщиков, Екатерина Романовна Судницына,
Михаил Владимирович Попугайло[✉], Дмитрий Юрьевич Гребнев

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[✉] pathophis@yandex.ru

Аннотация. МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК длиной 19–24 нуклеотида. Путем РНК-интерференции, ингибирования инициации или удлинения трансляции каждая микроРНК способна ингибировать экспрессию генов большого количества целевых транскриптов. В последние годы было показано, что измененные паттерны микроРНК после хронических заболеваний печени оказывают значительное влияние на прогрессирование фиброза благодаря их способности нацеливаться на экспрессию белков внеклеточного матрикса и синтез медиаторов профиброгенных путей. В статье изложены современные представления о роли микроРНК в фиброзе печени. На примере ряда микроРНК продемонстрированы внутриклеточные пути, реализующие защиту от фиброзных процессов в печени. Демонстрируется, что основным способом подавления фиброза печени при помощи микроРНК является инактивация перисинусоидальных клеток печени. В экспериментах с индукцией фиброза печени четыреххлористым углеродом у мышей и культивированием перисинусоидальных клеток было выяснено, что при генетической делеции микроРНК-223 фиброз печени усиливался, а при введении микроРНК этого семейства, процесс накопления внеклеточного матрикса, напротив, замедлялся. В других исследованиях было показано, что процесс фиброза печени замедлялся за счет влияния микроРНК-101 путем перевода активированных перисинусоидальных клеток в состояние покоя. Об этом свидетельствовало подавление пролиферации и миграции перисинусоидальных клеток, а также потеря ими маркеров активации и усиление маркеров покоя. Было показано, что микроРНК-16 ингибировала экспрессию CD1, важного регулятора пути клеточного цикла. Отмечалось, что уровни экспрессии miR-16 и циклина D1 обратно коррелировали при активации перисинусоидальных клеток. Сверхэкспрессия этой микроРНК в активированных перисинусоидальных клетках приводила к накоплению клеток в G0/G1-фазе клеточного цикла.

Ключевые слова: микроРНК, перисинусоидальные клетки, печень, фиброз, сигнальный путь TGF β

Для цитирования: Роль микроРНК в регуляции фиброза печени / К. С. Коробейщиков, Е. Р. Судницына, М. В. Попугайло, Д. Ю. Гребнев // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 31–38.

Original article

The Role of MicroRNAs in the Regulation of Artificially Induced Liver Fibrosis

Kirill S. Korobeishchikov, Ekaterina R. Sudnitsyna,
Mikhail V. Popugailo, Dmitry Yu. Grebnev

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ pathophis@yandex.ru

Abstract. MicroRNAs are small non-coding RNA molecules with a length of 19–24 nucleotides. By RNA interference, inhibition of initiation, or lengthening of translation, each microRNA is able to inhibit gene expression of a large number of target transcripts. In recent years, it has been shown that altered microRNA patterns after chronic liver diseases have a significant effect on the progression of fibrosis due to their ability to target the expression of extracellular matrix proteins and the synthesis of mediators of profibrogenic pathways. The article presents modern ideas about the role of microRNAs in liver fibrosis. On the example of a number of microRNAs, intracellular pathways that implement protection against fibrous processes in the liver are demonstrated. It is demonstrated that the main way to suppress liver fibrosis using microRNA is inactivation of perisinusoidal liver cells. In experiments with induction of liver fibrosis with carbon tetrachloride in mice and cultivation of perisinusoidal cells, it was found that with the genetic deletion of microRNA-223, liver fibrosis increased, and with the introduction of microRNAs of this family, the process of accumulation of extracellular matrix, on the contrary, slowed down. Other studies have shown that the process of liver fibrosis was slowed down due to the influence of microRNA-101 by transferring activated perisinusoidal cells to a resting state. This was evidenced by the suppression of proliferation and migration of perisinusoidal cells, as well as the loss of activation markers and the strengthening of resting markers. microRNA-16 has been shown to inhibit the expression of CD1, an important regulator of the cell cycle pathway. It was noted that the expression levels of miR-16 and cyclin D1 were inversely correlated with activation of perisinusoidal cells. Overexpression of this microRNA in activated perisinusoidal cells led to the accumulation of cells in the G0/G1 phase of the cell cycle.

Keywords: microRNA, HSC, liver, fibrosis, TGF β signal path

For citation: Korobeishchikov KS, Sudnitsyna ER, Popugailo MV, Grebnev DY. The role of microRNAs in the regulation of artificially induced liver fibrosis. *Bulletin of USMU*. 2022; (3–4):31–38. Russian.

Введение. МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК длиной 19–24 нуклеотида. Путем РНК-интерференции, ингибирования инициации или удлинения трансляции каждая микроРНК

способна ингибировать экспрессию генов большого количества целевых транскриптов [1].

В последние годы было показано, что измененные паттерны микроРНК после хронического заболевания печени оказывают значительное влияние на прогрессирование фиброза благодаря их способности нацеливаться на экспрессию белков внеклеточного матрикса и синтез медиаторов профиброгенных путей [2; 3].

Цель исследования — описать механизмы влияния различных семейств микроРНК на процессы фиброза печени.

МикроРНК-101. Точкой приложения микроРНК-101 является трансформирующий фактор роста- β (TGF β), имеющий решающее значение для фиброгенеза печени. Представители данного семейства микроРНК действуют как супрессоры сигнализации TGF β , нацеливаясь на T β RI и его транскрипционный активатор Kruppel-like factor 6 (KLF6) во время фиброгенеза печени [4].

С помощью индукции четыреххлористым углеродом (CCl₄) фиброза печени у мышей было выяснено, что в фиброзной печени и поврежденных гепатоцитах наблюдалось значительное снижение экспрессии микроРНК-101 [5]. В последующих исследованиях было установлено, что T β RI и KLF6 были прямыми мишенями микроРНК-101. Более того, лентивирус-опосредованная эктопическая экспрессия микроРНК-101 в печени значительно снижала CCl₄-индуцированный фиброз печени, тогда как внутривенное введение антисмысловых олигонуклеотидов микроРНК-101 усугубляло фиброгенез печени, что подтверждает вышеперечисленные особенности микроРНК-101. Предполагается, что ключевую роль в фиброзе печени играет активация перисинусоидальных клеток печени, а инактивация этого процесса является механизмом останова фиброза. Было выявлено, что процесс фиброза печени замедлялся за счет влияния микроРНК-101 путем перевода активированных перисинусоидальных клеток в состояние покоя. Об этом свидетельствовало подавление пролиферации и миграции перисинусоидальных клеток, а также потеря ими маркеров активации и усиление маркеров покоя [5].

Кроме того, было выявлено, что помимо ослабления передачи сигналов профиброгенного TGF β в гепатоцитах микроРНК-101 подавлял и последующие регуляторные воздействия профиброгенных цитокинов, а также апоптоз гепатоцитов и ингибирование их пролиферации [5].

МикроРНК-223. Как было сказано выше, фиброз печени является распространенным следствием хронического повреждения печени и характеризуется накоплением внеклеточного матрикса, в основном генерируемого из активированных перисинусоидальных клеток печени. В экспериментах с индукцией фиброза печени четыреххлористым углеродом у мышей и культивированием перисинусоидальных клеток было выяснено, что при генетической делеции микроРНК-223 фиброз печени усиливался, а при введении

микроРНК этого семейства процесс накопления внеклеточного матрикса, напротив, замедлялся [6–9].

Дополняя вышесказанное, отметим, что сверхэкспрессия микроРНК-223 также непосредственно ослабляла экспрессию гена *Gli2*, а также рецептора фактора роста тромбоцитов в перисинусоидальных клетках, тем самым подавляя их активацию и пролиферацию [10–13].

МикроРНК-30. Фактором транскрипции, который потенцирует передачу сигналов TGF- β путем подавления транскрипции ингибирующего *Smad7*, является Крупнель-подобный фактор 11 (*KLF11*) [14]. Путем индукции CCl_4 фиброза печени на мышах была показана значительная стимуляция *KLF11* активности перисинусоидальных клеток во время фиброгенеза печени. Помимо этого, при проведении аденовирус-опосредованной эктопической экспрессии было выявлено, что увеличение микроРНК-30 в перисинусоидальных клетках значительно снижало CCl_4 -индуцированный фиброз печени [15; 16].

Последующие исследования показали, что микроРНК-30 подавлял экспрессию *KLF11* в перисинусоидальных клетках и приводил к значительному усилению влияния *Smad7*, который способствовал ингибированию фиброза. Дополнительные исследования подтвердили, что *KLF11* являлся прямой мишенью *miR-30*, и показали, что *miR-30* подавлял профиброгенную передачу сигналов TGF- β в перисинусоидальных клетках путем подавления экспрессии *KLF11* и, следовательно, усиливал механизм отрицательной обратной связи передачи сигналов TGF- β , активированной *Smad7* [14].

Таким образом, вышеперечисленные исследования микроРНК-30 определяют их как критический супрессор передачи сигналов TGF- β при активации перисинусоидальных клеток печени, давая дополнительные сведения о патогенезе фиброза печени и факторах противодействия ему.

МикроРНК-378. Профилирование микроРНК продемонстрировало, что экспрессия членов семейства микроРНК-378 (*miR-378a-3p*, *miR-378b* и *miR-378d*) снижается у мышей, обработанных четыреххлористым углеродом (CCl_4), по сравнению с мышами, обработанными кукурузным маслом. Экспрессия гена *Gli3* приводила к усилению процесса активации перисинусоидальных клеток и, как следствие, фиброзу печени. В ходе исследования на мышинной модели было выяснено, что сверхэкспрессия микроРНК-378a-3p, непосредственно нацеленная на *Gli3* в активированных печеночных перисинусоидальных клетках, снижала экспрессию *Gli3* и профибротических генов, но индуцировала маркер инактивации перисинусоидальных клеток — *gfar* в печени животных, получавших CCl_4 [17].

МикроРНК-29. У мышей с индуцированным четыреххлористым углеродом (CCl_4) фиброзом печени наблюдалось значительное снижение экспрессии всех семейств микроРНК-29 [18]. На клеточном уровне пониженная экспрессия *miR-29* была обусловлена трансформирующим фактором роста бета (TGF- β) и ядерным фактором каппа В (NF- κ B), являющимся универсаль-

ным фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов апоптоза и клеточного цикла. Сверхэкспрессия miR-29b, напротив, в мышечных перисинусоидальных клетках печени приводила к снижению регуляции экспрессии коллагена, являющейся одной из основных в процессе формирования фиброза [19].

Вышеописанные свойства семейства микроРНК-29 говорят об их потенциальном использовании в качестве инструментов патогенетического лечения фиброза печени, а также как маркеров при его диагностике.

МикроРНК-146. При TGF- β -индуцированной активации перисинусоидальных клеток экспрессия микроРНК-146а понижалась, в то время как сверхэкспрессия miR-146а в перисинусоидальных клетках приводила к повышению регуляции тканевого ингибитора металлопротеиназы 3 (TIMP-3) и снижению уровня IL-6. Другие исследования показали, что сверхэкспрессия микроРНК-146а приводила к ингибированию пролиферации активированных перисинусоидальных клеток путем снижения активации пути TGF- β , имеющего одно из ключевых значений в патогенезе фиброза и регуляции воспалительного ответа.

Более того, miR-146а имела особое значение и в регуляции воспалительных реакций во время реперфузионного повреждения печени, ингибируя IL-1 рецептор-ассоциированную киназу 1 (IRAK1) и Toll-подобный рецептор-ассоциированный фактор 6 (TRAF6), приводя к снижению продукции провоспалительных цитокинов [20].

МикроРНК-16. Семейство miR-16 явилось одним из регуляторов пролиферации и активации перисинусоидальных клеток печени. Было показано, что эта микроРНК ингибировала экспрессию CD1, важного регулятора пути клеточного цикла. Отмечалось, что уровни экспрессии miR-16 и циклина D1 обратно коррелировали при активации перисинусоидальных клеток. Сверхэкспрессия этой микроРНК в активированных перисинусоидальных клетках приводит к накоплению клеток в G0/G1-фазе клеточного цикла.

МикроРНК-16 подавляла экспрессию фактора роста гепатоцитов (HGF) и Smad7 в индуцированном вирусом гепатита С фиброзе, что дает дополнительные сведения о противодействии этого семейства микроРНК фиброгенным изменениям печен [21; 22].

МикроРНК-200. В основе влияния miR-200а на фиброз печени лежит ингибирование пролиферации перисинусоидальных клеток путем остановки фазы G0/G1 клеточного цикла. Также было показано, что miR-200а могла частично регулировать сигнальный путь TGF- β через трансляционное подавление экспрессии TGF- β 2.

В ходе исследований выяснилось, что семейство miR-200а также подавляло β -катенин, ключевой фактор сигнального пути Wnt/ β -катенина, участвующего в ремоделировании печени и активации перисинусоидальных клеток [23–25].

Выводы:

- 1) накапливается все больше сведений, позволяющих предполагать, что путем экспрессии различных семейств микроРНК могут регулироваться основные внутриклеточные пути развития фиброза печени;
- 2) основным способом подавления фиброза печени при помощи микроРНК является инактивация перисинусоидальных клеток печени.

Список источников

1. *MicroRNA in Regenerative Medicine* / Ed. by C. K. Sen. Academic Press, 2015. 1259 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2012-0-02839-6>.
2. *Biotechnologies for Gene Therapy. RNA, RISPR, Nanobots, and Preclinical Applications* / Ed. by Y. H. Yun, K. E. Yoder. Springer, 2022. 212 p.
3. *MicroRNA function in the profibrogenic interplay upon chronic liver disease* / J. Huang, X. Y., J. W. U. Fries [et al.] // *International journal of molecular sciences*. 2014. Vol. 15, Iss. 6. P. 9360–9371. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms15069360>.
4. *Loss of MicroRNA-101 Promotes Epithelial to Mesenchymal Transition in Hepatocytes* / S. Zhao, Y. Zhang, X. Zheng [et al.] // *J. Cell Physiol*. 2015. Vol. 230, Iss. 11. P. 2706–2717. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.24995>.
5. *MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF β signalling pathway* / X. Tu, H. Zhang, J. Zhang [et al.] // *The Journal of Pathology*. 2014. Vol. 234, Iss. 1. P. 46–59. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4373>.
6. *MicroRNA-223 Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis and Cancer by Targeting Multiple Inflammatory and Oncogenic Genes in Hepatocytes* / Y. He, S. Hwang, Y. Cai // *Hepatology*. 2019. Vol. 70, Iss. 4. P. 1150–1167. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.30645>.
7. *MicroRNA-223 ameliorates alcoholic liver injury by inhibiting the IL-6-p47 (phox)-oxidative stress pathway in neutrophils* / M. Li, Y. He, Z. Zhou [et al.] // *Gut*. 2017. Vol. 66, Iss. 4. P. 705–715. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311861>.
8. *MicroRNA 223 3p Negatively Regulates the NLRP3 Inflammasome in Acute and Chronic Liver Injury* / C. Jimenez Calvente, H. Del Pilar, M. Tameda [et al.] // *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2020. Vol. 28. P. 653–663. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.013>.
9. Xiaolin W., Wonhyo S., Seol H. P. *MicroRNA-223 restricts liver fibrosis by inhibiting the TAZ-IHH-GLI2 and PDGF signaling pathways via the cross-talk of multiple liver cell types* // *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 17. P. 1153–1167.
10. Treiber T., Treiber N., Meister G. *Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways* // *Nature reviews Molecular cell biology*. 2019. Vol. 20. P. 5–20.
11. Machado M. V., Diehl A. M. *Hedgehog signalling in liver pathophysiology* // *Journal of hepatology*. 2018. Vol. 68. P. 550–562.

12. Neutrophils contribute to spontaneous resolution of liver inflammation and fibrosis via microRNA-223 / C.J. Calvente, M. Tameda, C.D. Johnson [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. 2019. Vol.130. P. 4091–4109.
13. Role of miR-223 in the pathophysiology of liver diseases / D. Ye, T. Zhang, G. Lou, Y. Liu // *Experimental & molecular medicine*. 2018. Vol. 50. P. 128.
14. Xiaolong T., Xiuxiu Z., Huanan L. MicroRNA-30 Protects Against Carbon Tetrachloride-induced Liver Fibrosis by Attenuating Transforming Growth Factor Beta Signaling in Hepatic Stellate Cells // *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*. 2015. Vol. 146. P. 157–169.
15. Downregulation of microRNA-30 facilitates podocyte injury and is prevented by glucocorticoids / W. Junnan, Z. Chunxia, F. Yun [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014. Vol. 25, Iss. 1. P. 92–104.
16. Triptolide protects podocytes from TGF-beta-induced injury by preventing miR-30 downregulation / Y. Qianqian, S. Mengjie, J.C. Ying [et al.] // *American journal of translational research*. 2017. Vol. 9, Iss. 11. P. 5150–5159.
16. Hyun J., Wang S., Kim J. MicroRNA-378 limits activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis by suppressing Gli3 expression // *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10993>.
17. Micro-RNA Profiling Reveals a Role for miR-29 in Human and Murine Liver Fibrosis/C. Roderburg, G.-W. Urban, K. Bettermann [et al.] // *Hepatology*. 2011. Vol. 53, Iss. 1. P. 209–218. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23922>.
18. The roles of microRNA families in hepatic fibrosis/X.-P Jiang, W.-B. Ai, L.-Y. Wan, Y.-Q. Zhang, J.-F. Wu // *Cell & Bioscience*. 2017. Vol. 7, Iss. 34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0161-7>.
19. Lambrecht J., Mannaerts I., van Grunsven L.A. The role of miRNAs in stress-responsive hepatic stellate cells during liver fibrosis // *Frontiers in physiology*. 2015. Vol. 6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00209>.
20. MicroRNA-16 inhibits migration and invasion via regulation of the Wnt-beta-catenin signaling pathway in ovarian cancer / N. Li, L. Yang, Y.-n. Sun, X. Wu // *Oncology Letters*. 2019. Vol. 17. P. 2631–2638. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9923>.
21. Increased miR-16 expression induced by hepatitis C virus infection promotes liver fibrosis through downregulation of hepatocyte growth factor and Smad7 / B. Zhu, X.-x. Wei, T.-b. Wang [et al.] // *Archives of Virology*. 2015. Vol. 160. P. 2043–2050. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2474-3>.
22. Participation of miR-200a in TGF-β1-mediated hepatic stellate cell activation / X. Sun, Y. He, T.-T. Ma [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. 2014. Vol. 338. P. 11–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1895-0>.
23. Functional Role of the microRNA-200 Family in Breast Morphogenesis and Neoplasia / B. Hilmarsdottir, E. Briem, J. Bergthorsson [et al.] // *Genes*. 2014. Vol. 5, Iss. 3. P. 804–820. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes5030804>.
24. *Cancer and Noncoding RNAs* / Ed. by J. Chakrabarti, S. Mitra. Academic Press, 2017. 551 p.

Сведения об авторах

Кирилл Сергеевич Коробейщиков — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Екатерина Романовна Судницына — студент лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета (Екатеринбург, Россия).

Михаил Владимирович Попугайло — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: pathophis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Дмитрий Юрьевич Гребнев — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Information about the authors

Kirill S. Korobeishchikov — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Ekaterina R. Sudnitsyna — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Mikhail V. Popugaylo — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: pathophis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Dmitry Yu. Grebnev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Научная статья

УДК 61:577.3

Моделирование реологических свойств крови в коронарных сосудах со стенозом

Илья Олегович Стародумов^{1✉}, Дмитрий Валерьевич Александров²,
Сергей Юрьевич Соколов³, Феликс Абрамович Бляхман⁴

¹⁻⁴ Уральский федеральный университет имени первого Президента
России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

^{1,3,4} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ ilya.starodumov@urfu.ru

Аннотация. *Введение.* Представленная работа является пилотным исследованием, в котором рассматривается моделирование течения крови в прямом сосуде со стенозом в приближениях сплошной среды с постоянной вязкостью и с вязкостью, зависящей от параметров кровотока — давления в сосуде и скорости. Такая модель описывает гемодинамику в крупных артериях со стенозами. Большинство работ, посвященных моделированию кровотока в сосудах, рассматривают кровь как однородную жидкость, коэффициент вязкости которой не зависит от скорости и давления. Такое допущение упрощает процедуру математического моделирования движения крови по сосуду, но не вполне соответствует данным современных исследований вязких свойств крови. *Цель исследования* — оценить влияние реологических процессов в крови на характеристики ее течения в артерии со стенозом. *Материалы и методы.* Для моделирования гемодинамики рассматривался прямой фрагмент сосуда, имеющего жесткие стенки, с идеальным стенозом. Гемодинамические течения моделировалось с помощью модели Навье — Стокса для несжимаемой жидкости, а зависимость вязкости крови от скорости ее движения по сосуду и давления в нем учитывалось посредством уравнения Карро. *Результаты.* Установлено, что реологические процессы в крови существенно влияют на физические свойства среды и, как следствие, на гемодинамику. *Обсуждение.* Полученные характеристики скоростей, локальной вязкости и сдвиговых напряжений, в отличие от предыдущих исследований, показывают, что неоднородный состав крови и механика микроскопических процессов значительно влияют на гемодинамику в сосудах со стенозами. Показано хорошее согласие полученных результатов с современными гемореологическими теориями. *Выводы.* При анализе гемодинамического значения стеноза и выбора тактики лечения необходимо учитывать реологию крови.

Ключевые слова: артерии, стеноз, гемодинамика, гемореология, моделирование

Для цитирования: Моделирование реологических свойств крови в коронарных сосудах со стенозом / И. О. Стародумов, Д. В. Александров, С. Ю. Соколов, Ф. А. Бляхман // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 39–47.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания Минздрава России (№ 121032200048-1) и гранта РФФ (№ 22-71-10071).

Original article

Modeling of Rheological Characteristics of Blood in Coronary Artery with Stenosis

Ilya O. Starodumov^{1✉}, Dmitri V. Alexandrov²,
Sergey Yu. Sokolov³, Felix A. Blyakhman⁴

^{1–4} Ural Federal University named after the first President
of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

^{1,3,4} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ ilya.starodumov@urfu.ru

Abstract. Introduction. This paper describes a pilot study that considers the modeling of blood flow in a straight vessel with stenosis in the approximations of a continuous medium with a constant viscosity and with a viscosity that depends on blood flow parameters — pressure in the vessel and velocity. This model describes hemodynamics in large arteries with stenoses. Most of the works devoted to the modeling of blood flow in vessels consider blood as a homogeneous fluid, the viscosity coefficient of which does not depend on velocity and pressure. This assumption simplifies the procedure of mathematical modeling of the movement of blood through the vessel, but does not fully correspond to the data of modern studies of the viscous properties of blood. *The aim of the study* — to demonstrate the essential influence of rheological processes in the blood on the flow characteristics in arteries with stenosis. *Materials and methods.* To simulate hemodynamics, a straight fragment of a vessel with stiff walls and ideal stenosis was considered. Hemodynamic flows were simulated using the Navier–Stokes model for an incompressible fluid. Hemodynamic flows were modeled using the Navier–Stokes model for an incompressible fluid, and the dependence of blood viscosity on the speed of its movement through the vessel and pressure in it was taken into account using the Carro equation. *Results.* It was found that the blood rheological processes significantly affect the physical properties of the medium and, consequently, hemodynamics. *Discussion.* The obtained characteristics of velocities, local viscosity and shear stresses, in contrast to previous studies, show that the heteroge-

neous composition of blood and the mechanics of microscopic processes significantly affect hemodynamics in vessels with stenoses. Good agreement of the obtained results with modern hemorheological theories is shown. *Conclusions.* Blood rheology should be taken into account when analyzing the hemodynamic significance of stenosis and the choice of treatment tactics.

Keywords: arteries, stenosis, hemodynamics, hemoreology, simulation

For citation: Starodumov IO, Alexandrov DV, Sokolov SY, Blyakhman FA. Modeling of rheological characteristics of blood in coronary artery with stenosis. *Bulletin of USMU.* 2022; (3–4):39–47. Russian.

Funding. The study was supported by the State Assignment of the Russian Ministry of Health (No. 121032200048-1). The research was supported by RSF (No. 22-71-10071).

Введение. В кардиологии есть проблема корректной оценки значимости стеноза коронарной артерии для выбора оптимальной тактики лечения такой распространенной патологии как ишемическая болезнь сердца (ИБС). Для повышения точности планирования лечения ИБС для нужд практической кардиологии внедрен ряд современных инструментальных методов [1; 2]. Недавно были опубликованы результаты международных многоцентровых пилотных исследований о преимуществах применения компьютерных моделей для прогностических целей коронарных вмешательств [3–5].

В области фундаментальных работ по гемодинамике наибольший успех в моделировании был достигнут при использовании модели Навье — Стокса [6; 7] для описания потоков несжимаемой крови. В реальности кровь представляет собой неньютоновскую несжимаемую вязкоупругую тиксотропную жидкость [8].

Основными физиологическими детерминантами реологии крови преимущественно являются гематокрит и концентрация фибриногена. Последний фактор влияет на тенденцию к агрегации эритроцитов в так называемые рулоны (*англ.* rouleaux). Различные авторы предполагают, что поведение крови при низком напряжении сдвига зависит от обоих этих параметров, причем агрегация происходит только выше определенного критического уровня гематокрита. В последнее время внимание уделяется дополнительным физиологическим параметрам, таким как содержание холестерина, концентрация растворенных газов и даже группа крови, однако эти теории все еще слабо проработаны. Также в ряде работ отмечается зависимость диффузии эритроцитов от температуры крови, что, очевидно, сказывается на реологических свойствах.

Известно, что в крупных артериях гемодинамически значимый стеноз может вызвать завихрение потока крови после сужения сосуда и возникновение обратного потока. Напряжение сдвига резко снижается в областях, находя-

щихся под воздействием обратного потока, что делает их предрасположенными к атеросклерозу.

Настоящая работа посвящена моделированию потоков крови в прямом осесимметричном сосуде с симметричным идеальным стенозом, в котором определялось значение реологических свойств крови с точки зрения гемодинамики за счет использования формулы Карро для описания переменной вязкости.

Цель исследования — оценить влияние реологических процессов в крови на характеристики ее течения в артерии со стенозом.

Материалы и методы. Для моделирования гемодинамики рассматривался прямой фрагмент сосуда, имеющего жесткие стенки, с идеальным стенозом, профиль которого представлен на рис. 1. Для моделирования использовались величины, характерные для коронарной артерии: $R_0 = 1,25$ мм, $d = 12,5$ мм, $L_0 = 5$ мм. Параметр A определяет форму и глубину стеноза, для моделирования был выбран $A = 0,56$, что соответствует 60 % степень перекрытия стенозом поперечного сечения сосуда.

Рассматривались нестационарные потоки, возникающие в сосуде при пульсирующей скорости тока на границе In :

$$V_{in} = k \cdot 0,5 \cdot \left(1 - \left(\frac{z}{R_0} \right)^2 \right),$$

$$k = \left| \sin \left(\frac{\pi}{2} (2t - 1) \right) \right|.$$

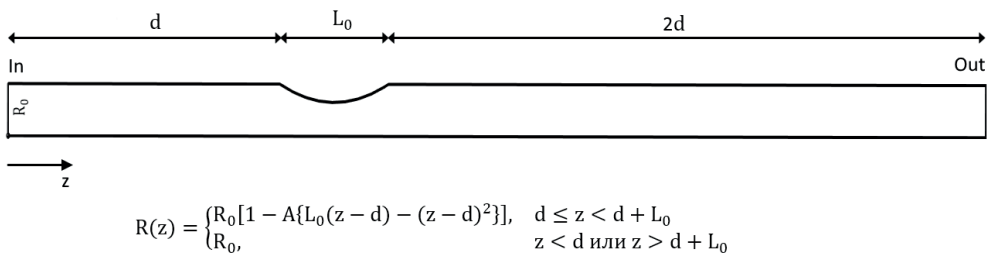


Рис. 1. Схема исследуемого сосуда

На границе Out выполнялось условие нулевого градиента. Такие условия можно считать модельным приближением гемодинамической картины в коронарной артерии в период кардиоцикла.

Гемодинамические течения моделировалось с помощью модели Навье — Стокса для несжимаемой жидкости и формулы Карро [9–13] для описания переменной вязкости крови:

$$\nabla V = 0,$$

$$\rho \left(\frac{\partial V}{\partial t} + (V \cdot \nabla) V \right) = -\nabla P + \nabla \tau,$$

$$\tau = 2\mu S,$$

$$\mu = \mu_{\min} + (\mu_{\max} - \mu_{\min}) (1 + 9,8S)^{\frac{0,3568-1}{2}},$$

$$[\mu_{\min} = 0,0035] \leq \mu \leq [\mu_{\max} = 0,056],$$

где V — скорость, P — давление, t — время, ρ — плотность, τ — тензор вязких напряжений [15], μ — коэффициент динамической вязкости, S — тензор деформации. Вычислительные эксперименты проводились с использованием программного комплекса FlowVision [16–18]. В приближении постоянной вязкости использовалась константа $\mu = \mu_{\min}$.

Результаты. На рис. 2 и 3 представлены результаты моделирования тока крови. В силу осесимметричности моделируемого сосуда, представлены результаты только для верхней части продольного сечения.

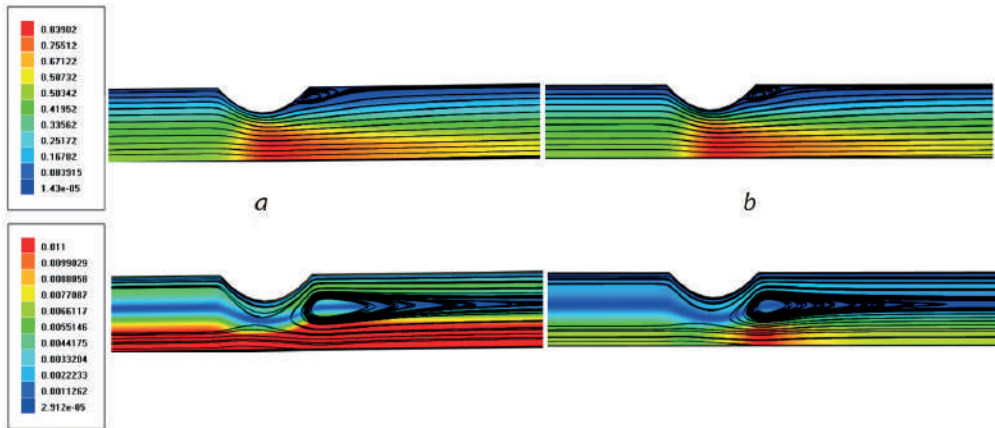


Рис. 2. Линии тока крови и распределение скоростей (м/с) в сосуде вблизи стеноза при постоянной вязкости (а) и вязкости по формуле Карро (b) для двух фаз сердечного цикла: начало фазы диастолы (верхние панели) и начало фазы систолы (нижние панели)

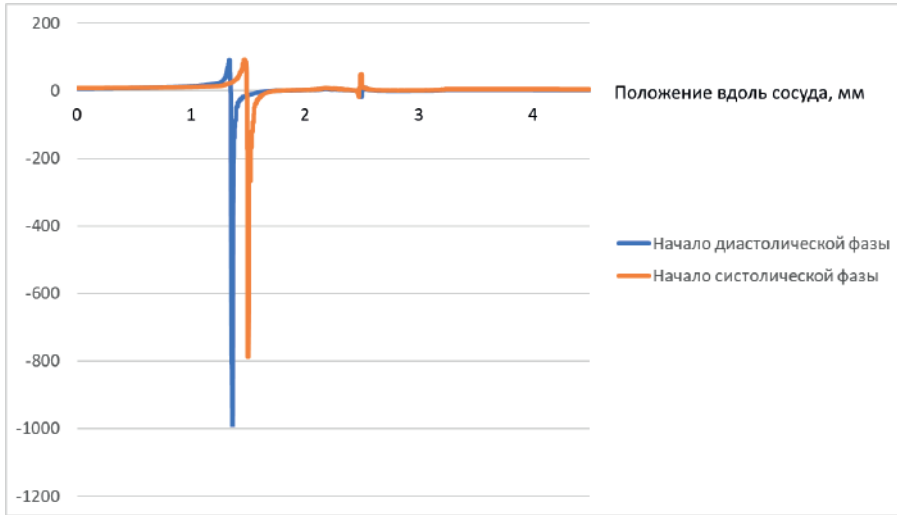


Рис. 3. Отличие сдвигового напряжения (в %) на стенке вдоль сосуда по модели с постоянной вязкостью относительно модели с формулой Карро

Обсуждение. В фазе наиболее интенсивного потока (момент начала диастолической части сердечного цикла) отличия в гемодинамике незначительны, что согласуется с представлениями о преобладании инерционных движущих сил над вязкими (рис. 2, верхняя панель).

В фазе наименьшей интенсивности потока (момент начала систолической фазы сердечного цикла) наблюдается остаточная релаксация потоков, характеризующаяся уменьшением градиентов скоростей и, как следствие, формированием условий для агрегирования эритроцитов, что увеличивает эффективную вязкость. Этот процесс хорошо наблюдается при моделировании с переменной вязкостью, как результат — характерная скорость тока до двух раз ниже, чем при моделировании с постоянной вязкостью крови (рис. 2, нижняя панель).

Область вблизи сужения характеризуется высокими градиентами скорости как в систолической, так и в диастолической фазе. Это приводит к распаду агрегатов из эритроцитов и изменению эффективной вязкости. В то же время в зоне рециркуляции за стенозом сдвиговые напряжения остаются низкими. В результате, учитывая переменную вязкость крови при моделировании, рассчитываемое сдвиговое напряжение на стенках сосуда изменяется в разы относительно соответствующего значения при постоянной вязкости (рис. 3).

Указанные наблюдения хорошо согласуются с современными гемореологическими теориями [6; 7], а также с нашими предыдущими исследованиями [6; 7; 19; 20].

Выводы. Сложные реологические процессы в крови существенно влияют на физические свойства среды и, как следствие, на гемодинамику. Наиболее

простые модели, описывающие гемореологию, — асимптотические экспоненциальные модели, в частности модель Карро, позволяют оценить изменение вязкости крови опираясь на изменения сдвиговых напряжений в потоке.

Моделирование показало, что в случае значительного сужения крупного сосуда гемореологические процессы приводят к существенным изменениям в вязкости крови и скоростей тока, особенно в фазе релаксации потока, соответствующей диастолической фазе сердечного цикла. Таким образом, при анализе гемодинамического значения стеноза и выбора тактики лечения необходимо учитывать реологию крови.

Список источников

1. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F. J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *European heart journal*. 2018. Vol. 76, Iss. 12. P. 1585–1664.
2. Fractional flow reserve guided management in stable coronary disease and acute myocardial infarction: recent developments / C. Berry, D. Corcoran, B. Henrigan [et al.] // *European heart journal*. 2015. Vol. 36. P. 3155–3164.
3. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: the international multicenter FAVOR pilot study / S. Tu, J. Weistra, J. Yang [et al.] // *JACC: cardiovascular interventions*. 2016. Vol. 9, Iss. 19. P. 2024–2035.
4. Accuracy of Fractional Flow Reserve Derived from Coronary Angiography / W. F. Fearon, S. Achenbach, T. Engstrom [et al.] // *Circulation*. 2018. Vol. 139, Iss. 4. P. 477–484.
5. Predictive Physiological Modeling of Percutaneous Coronary Intervention — Is Virtual Treatment Planning the Future? / R. C. Gosling, P. D. Morris, P. V. Lawford [et al.] // *Front. Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 1107–1113.
6. Modelling of hemodynamics in bifurcation lesions of coronary arteries before and after myocardial revascularization / I. O. Starodumov, S. Yu. Sokolov, D. V. Alexandrov [et al.] // *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci*. 2022. Vol. 380, Iss. 2217. P. 20200303.
7. In-silico study of hemodynamic effects in a coronary artery with stenosis / I. O. Starodumov, F. A. Blyakhman, S. Yu. Sokolov [et al.] // *European Physical Journal: Special Topics*. 2020. Vol. 229, Iss. 20. P. 3009–3020.
8. Recent advances in blood rheology: A review / A. Beris, J. Horner, S. Jariwala [et al.] // *Soft Matter*. 2021. Vol. 17, Iss. 47. P. 10591–10613.
9. Hund S. J., Kameneva M. V., Antaki J. F. A Quasi-Mechanistic Mathematical Representation for Blood Viscosity // *Fluids*. 2017. Vol. 2, Iss. 1. P. 10.
10. Rabby M. G., Shupti S. P., Mamun Molla Md. Pulsatile non-newtonian laminar blood flows through arterial double stenoses // *Journal of Fluids*. 2014. Iss. 757902.

11. Shupti S. P., Mamun Molla Md., Mia M. Pulsatile non-Newtonian fluid flows in a model aneurysm with oscillating wall // *Frontiers in Mechanical Engineering*. 2017. Vol. 3. P. 12.
12. Carreau P.J. Rheological Equations from Molecular Network Theories // *Journal of Rheology*. 1972. Vol. 16, Iss. 1. P. 99–127.
13. Abraham F., Behr M., Heinkenschloss M. Shape optimization in unsteady blood flow: A numerical study of non-Newtonian effects // *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2005. Vol. 8. P. 127–137.
14. Simulation of pulsatile blood flow through stenotic artery considering different blood rheologies: Comparison of 3D and 2D-axisymmetric models / S. Karimi, P. Jalali, M. Dabagh, M. Dabir // *Biomedical Engineering Applications Basis and Communications*. 2013. Vol. 25, Iss. 2. P. 1350023.
15. The effect of constitutive description of PIM feedstock viscosity in numerical analysis of the powder injection molding process / V.V. Bilolov, L. Kowalski, J. Duszcyk, L. Katgerman // *Journal of Materials Processing Technology*. 2006. Vol. 178. P. 194–199.
16. Numerical simulation of ice accretion in FlowVision software / K. E. Sorokin, P. M. Byvaltsev, A. A. Aksenov [et al.] // *Computer Research and Modeling*. 2020. Vol. 12. P. 83–96.
17. Development of methodology for computational analysis of thermo-hydraulic processes proceeding in fast-neutron reactor with FlowVision CFD software / A. A. Aksenov, S. V. Zhlukov, V. V. Shmelev [et al.] // *Computer Research and Modeling*. 2017. Vol. 9. P. 87–94.
18. Aksenov A. A., Gavrilyuk V. N., Timushev S. F. Numerical Simulation of Tonal Fan Noise of Computers and Air Conditioning Systems // *Acoustical Physics*. 2016. Vol. 62. P. 447–455.
19. Estimation of Blood Flow Velocity in Coronary Arteries Based on the Movement of Radiopaque Agent / S. Yu. Sokolov, S. O. Volchkov, I. S. Bessonov [et al.] // *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019. Vol. 29. P. 750–762.
20. Моделирование гемодинамических течений в условиях стеноза артерии / И. О. Стародумов, Д. В. Александров, А. Ю. Зубарев [и др.] // *Математическое моделирование в естественных науках : тезисы XXIX Всерос. школы-конф.* 2020. С. 119.

Сведения об авторах

Илья Олегович Стародумов — кандидат физико-математических наук, младший научный сотрудник лаборатории многомасштабного математического моделирования, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург, Россия); старший научный сотрудник отдела биомедицинской физики и инженерии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: ilya.starodumov@urfu.ru.

Дмитрий Валерьевич Александров — доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры теоретической и математической физики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6628-745X>.

Сергей Юрьевич Соколов — кандидат физико-математических наук, доцент, доцент департамента фундаментальной и прикладной физики, инженер учебной лаборатории биологической и медицинской физики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург, Россия); старший научный сотрудник отдела биомедицинской физики и инженерии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7124-6185>.

Феликс Абрамович Бляхман — доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры физики конденсированного состояния и наноразмерных систем, профессор кафедры сервиса и оздоровительных технологий, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург, Россия); руководитель отдела биомедицинской физики и инженерии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4434-2873>.

Information about the authors

Ilya O. Starodumov — Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Junior Researcher of Laboratory of Multi-Scale Mathematical Modeling, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia); Senior Researcher of Department of Biomedical Physics and Engineering, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: ilya.starodumov@urfu.ru.

Dmitri V. Alexandrov — Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor, Professor of Department of Theoretical and Mathematical Physics, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6628-745X>.

Sergey Yu. Sokolov — Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Associate Professor of Department of Fundamental and Applied Physics, Engineer of Academic Laboratory of Biological and Medical Physics, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia); Senior Researcher of Department of Biomedical Physics and Engineering, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7124-6185>.

Felix A. Blyakhman — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Professor of Department of Condensed Matter Physics and Nanoscale Systems, Professor of Department of Service and Tourism, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia); Head of Department of Biomedical Physics and Engineering, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4434-2873>.

Научная статья

УДК 616.5-007.61

Гранулематозная форма розацеа у пациента на фоне сифилиса и ВИЧ-инфекции

Диана Ильинична Титова¹, Наталья Викторовна Савченко²,
Кристина Игоревна Николаева³, Марина Анатольевна Уфимцева⁴✉,
Николай Львович Струин⁵

^{1–5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{3,5} Свердловский областной кожно-венерологический диспансер,
Екатеринбург, Россия

✉ mail-m@mail.ru

Аннотация. Розацеа — хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов. Цель исследования — демонстрация клинического случая гранулематозной розацеа, протекающей на фоне сифилиса и ВИЧ-инфекции. Представлен клинический случай гранулематозной формы розацеа, протекающей на фоне раннего скрытого сифилиса и впервые выявленной ВИЧ-инфекции. Кожный процесс носит ограниченный симметричный характер, локализуется на всей поверхности лица за исключением периорбитальных областей. Представлен мономорфными сливающимися коричневыми и красными папулами и пустулами до 0,5 см в диаметре на фоне эритемы и умеренного отека. На нижней губе слева локализуется эрозия с нечеткими границами в стадии эпителизации, плотный инфильтрат в основании не пальпируется. Дисфункция иммунной системы может способствовать развитию хронического воспаления и сосудистых нарушений при розацеа. Обнаружена связь между заражением демодексом и розацеа. Также дефектный клеточный иммунитет, вызванный ВИЧ-инфекцией может играть важную роль в патогенезе злокачественного сифилиса. Длительно текущие, резистентные к лечению дерматозы требуют обследования пациента на сифилис и ВИЧ-инфекцию. Присутствие ВИЧ в крови способствует клиническому проявлению демодекоза, который может приводить к упорному течению гранулематозной формы розацеа.

Ключевые слова: гранулематозная розацеа, ВИЧ-инфекция, ранний скрытый сифилис

Для цитирования: Гранулематозная форма розацеа у пациента на фоне сифилиса и ВИЧ-инфекции / Д. И. Титова, Н. В. Савченко, К. И. Николаева [и др.] // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 48–56.

Original article

Granulomatous Form of Rosacea in a Patient with Syphilis and HIV Infection

Diana I. Titova¹, Natalya V. Savchenko², Kristina I. Nikolaeva³,
Marina A. Ufimtseva^{4✉}, Nikolai L. Struin⁵

^{1–5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{3,5} Sverdlovsk Regional Skin and Venereological Dispensary, Ekaterinburg, Russia

✉ mail-m@mail.ru

Abstract. Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis characterized by erythema and papulopustular elements on the face. The aim of the study is to demonstrate a clinical case of granulomatous rosacea with syphilis and HIV infection. We present a clinical case of granulomatous rosacea against the background of early latent syphilis and newly diagnosed HIV infection. The skin process has a limited symmetric character, localized on the whole surface of the face except for the periorbital areas. It is represented by monomorphic confluent brown and red papules and pustules up to 0.5 cm in diameter on a background of erythema and moderate edema. On the lower lip on the left side there is an erosion in the stage of epithelization. Immune system dysfunction may contribute to chronic inflammation and vascular abnormalities in rosacea. An association between demodex infection and rosacea has been found. Also, defective cellular immunity caused by HIV infection may play an important role in the pathogenesis of malignant syphilis. Long-standing, treatment-resistant dermatoses require testing of the patient for syphilis and HIV infection. The presence of HIV in the blood contributes to the clinical manifestation of demodecosis, which can lead to a persistent granulomatous form of rosacea.

Keywords: granulomatous rosacea, HIV infection, lues latent praecox

For citation: Titova DI, Savchenko NV, Nikolaeva KI, Ufimtseva MA, Struin NL. Granulomatous form of rosacea in a patient with syphilis and HIV infection. *Bulletin of USMU*. 2022; (3–4):48–56. Russian.

Введение. Розацеа — хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов. Метаанализ популяционных исследований в Европе, Северной Америке, Азии, Африке и Южной Америке выявил распространенность среди взрослого населения в 5%. Розацеа в основном встречается у взрослых старше 30 лет — чаще у женщин, чем у мужчин [1]. Гранулематозная форма розацеа выделена как отдельный вариант розацеа в связи с уникальной клинической и гистологической картиной, при которой захватываются не только выступающие зоны лица, но и периоральная зона [2]. Согласно официальной ста-

тистике, в 2018 г. в России сифилисом заразились 24,5 тыс. человек. В 2021 г. люди стали заражаться сифилисом чаще в 3,2 раза. Вторичный сифилис может проявляться на коже в различных вариантах: возможно возникновение акнеiformных сифилидов, папулезно-пустулезных элементов, розацеоподобного сифилиса, угревидных и гуммозных сифилидов. Уметь распознать клинические проявления сифилиса — профессиональная обязанность врача любой специальности, также большую значимость имеет дифференциальная диагностика кожных проявлений сифилиса [3; 4]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. в мире насчитывалось 37,7 млн человек (примерно 0,7 % населения мира), живущих с ВИЧ, включая 1,5 млн новых случаев. В 2020 г. в России зафиксировано чуть меньше 1 млн новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией. Рост заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в последние годы говорит о строгой необходимости обследования пациентов на венерические заболевания, особенно при возникновении дерматозов, плохо поддающихся терапии, имеющих тяжелое течение или атипичные проявления.

Цель исследования — демонстрация и собственное наблюдение клинического случая гранулематозной розацеа, протекающей на фоне сифилиса и ВИЧ-инфекции, что указывает на важность обследования пациентов на инфекции, передаваемые половым путем, при резистентных к терапии формах дерматозов.

Материалы и методы. Представлен клинический случай гранулематозной формы розацеа, протекающей на фоне раннего скрытого сифилиса и впервые выявленной ВИЧ-инфекции. Проведены комплекс лабораторных исследований для выявления сифилиса (микропреципитация крови, реакция пассивной гемагглютинации, иммуноферментный анализ), серологическое исследование на ВИЧ-инфекцию, микроскопия соскоба кожи на предмет обнаружения клеща рода *Demodex*. Пациентке проводилась симптоматическая и патогенетическая терапия. От пациентки Г. получено информированное согласие на публикацию клинического случая и фотоматериалов.

Результаты

Пациентка Г., 37 лет

- Направлена из городской клинической больницы на консультацию в кожно-венерологический диспансер. На приеме дерматовенеролога 19 февраля 2022 г. предъявила жалобы на высыпания на лице, сопровождающиеся зудом и болезненностью.
- Anamnesis morbi — кожный процесс беспокоит в течение 1,5 лет, отмечает ухудшение на фоне алкогольной интоксикации. В лечении самостоятельно использовала серную мазь с незначительным эффектом.
- Anamnesis vitae — безработная, проживает в садовом некоммерческом товариществе с сожителем. В 2005 г. перенесла Lues (сифилис), со слов пациентки лечение получила в полном объеме в Тюмени. Отмечает хроническую алкогольную интоксикацию. Половая жизнь с 18 лет.

Имеет постоянного полового партнера в течение 1,5 лет — гражданин П., 38 лет, сожитель, официально не трудоустроен, не обследован, половые связи незащищенные, со слов пациентки Г., венерические заболевания в анамнезе отрицает. Другие половые контакты отрицает.

- Аллергоанамнез не отягощен — прием антибактериальных препаратов в течение более двух лет отрицает.
- Акушерско-гинекологический анамнез — начало менструации в 15 лет, регулярный менструальный цикл установился к 18 годам. Длительность кровотечения — 5—6 дней, обильное, периодически сопровождается болью, не регулярное. Количество беременностей — 3, медицинские аборт — 1, роды — 2 в срок в 2003 г. Осложнений при беременностях не отмечается.
- Status specialis — кожный процесс носит ограниченный симметричный характер, локализуется на всей поверхности лица за исключением периорбитальных областей. Представлен монотипными сливающимися коричневыми и красными папулами и пустулами до 0,5 см в диаметре на фоне эритемы и умеренного отека. В центральной части лица локализуются видимые телеангиоэктазии, увеличенные кожные кровеносные сосуды. Отмечается сухость кожи, проявляющаяся в виде шероховатости и шелушения по всей поверхности лица, признаки фиматозного процесса. Кожа в периорбитальной области и конъюнктив глаза свободна от высыпаний. На нижней губе слева локализуется эрозия с нечеткими границами в стадии эпителизации, плотный инфильтрат в основании не пальпируется Лимфатические узлы не изменены, безболезненны, не спаяны с кожей (рис. 1).



Рис. 1. Патологический кожный процесс в области лица

Наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу, брюшная стенка при пальпации безболезненна, паховые лимфоузлы безболезненны. Слизистая наружных половых органов чистая, бледно-розовой окраски, морфологических элементов на слизистых наружных половых органах не выявлено. Слизистая влагалища чистая, шейка матки конической формы, обычного размера, морфологических элементов на влагалищной части шейки матки не выявлено. Кожа ладоней и подошв без патологических изменений. Область слизистой оболочки глаз, конъюнктивы, век, ресничного края не поражены.

- В целях определения дальнейшей тактики была проведена лабораторная диагностика: микроскопическое исследование соскоба от 19 января — лица *Demodex* 5 экз., ресниц 1 экз., темнопольная микроскопия мазка с эрозии на нижней губе от 19 января — *Treponema pallidum* не обнаружена.
- Выставлен диагноз — розацеа, гранулематозная форма, тяжелое течение. Демодекоз лица. Назначено лечение, включающее особенности режима:
 - исключить травматизацию и контакт с раздражающими кожу средствами, исключить алкоголь;
 - системно назначен доксициклин 0,1 по 1 таблетке 2 раза в сутки, 14 дней;
 - левоцетиризин 0,005, по 1 таблетке, 1 раз в сутки, 14 дней;
 - хлоропирамин 0,25, по 1 таблетке 1 раз в сутки, на ночь, 7 дней;
 - метронидазол, гель, 2 раза в сутки на чистую сухую кожу, 1 месяц;
 - солнцезащитные средства.
- На повторном приеме 7 февраля 2022 г. отмечается улучшение кожного процесса — разряжение высыпаний, уменьшение интенсивности эритемы, разрешение эрозии на нижней губе без вторичных изменений. Общий анализ крови от 7 февраля: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 48 мм/ч, общий анализ мочи от 7 февраля без патологии. Кровь на HIV от 10 февраля — положительный результат, кровь на HBsAg, антиHCV — отрицательный результат. Комплекс серологических реакций на *Lues* от 21 января — микрореакция 4+ (титр 1/128), ИФА IgG положительный (титр 1/128), ИФА IgM положительный, РПГА 4+ (титр 1/2560), РИФ 4+. Микроскопическое исследование мазка на флору без патологических изменений.
- Выставлен диагноз — ранний скрытый сифилис (*Lues latens praecox*). Рекомендовано обследование и лечение полового партнера, лечение в условиях дневного стационара кожно-венерологического диспансера (цефтриаксон 1,0, в/м, № 20). Реакция Яриша Герксгеймера, со слов пациентки, не отмечалась. В лечение кожного процесса в об-

ласти лица добавлен такролимус, крем, 2 раза в сутки, рекомендовано использование эмолентов для снятия сухости. С учетом положительного результата серологического исследования на ВИЧ выставлен диагноз — ВИЧ-инфекция. Пациентка не явилась на прием к инфекционисту центра СПИД, ретровирусную терапию не получает. Рекомендована консультация врача-инфекциониста для незамедлительного назначения терапии по поводу ВИЧ-инфекции.

- На повторном приеме от 14 февраля 2022 г. отмечается улучшение кожного патологического процесса — разряжение высыпаний, уменьшение отека, снижение интенсивности окраски высыпаний, отсутствие шелушения (рис. 2).
- Половой партнер обследован, комплекс серологических реакций на ВИЧ от 23 мая 2022 г.: отрицательный, комплекс лабораторных исследований на сифилис — отрицательный. Рекомендовано превентивное лечение.



Рис. 2. Улучшение кожного патологического процесса на фоне лечения

Обсуждение. Врожденная иммунная система играет ключевую роль в кожном иммунном ответе на микроорганизмы и повреждения, такие как ультрафиолетовое излучение и физические или химические травмы. Дисфункция иммунной системы может способствовать развитию хронического воспаления и сосудистых нарушений при розацеа [5]. Метаанализ исследований «случай — контроль» обнаружил связь между заражением демодексом и розацеа [6]. Исследования указывают, что по мере угасания иммунной функ-

ции ВИЧ-инфицированного человека возрастает вероятность развития заболеваний, вызванных условно-патогенной микробиотой, в т. ч. демодекоз [7]. Демодекоз у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет выраженные клинические проявления предположительно вследствие того, что кожа вместе с собственной иммунной системой выступает и как целевой, и как эффекторный орган. Также дефектный клеточный иммунитет, вызванный ВИЧ-инфекцией, может играть важную роль в патогенезе злокачественного сифилиса. Исследователи описывают случаи, когда при осмотре кожи были обнаружены грибковые поражения в виде бляшек; при гистологическом исследовании выявлен плотный, гранулематозный, неказеозный инфильтрат с плазматическими клетками и гистиоцитами с небольшим количеством спирохет [8].

Заключение. Длительно текущие, резистентные к лечению дерматозы требуют обследования пациента на сифилис и ВИЧ-инфекцию. Присутствие вируса иммунодефицита человека способствует клиническому проявлению демодекоза, который может приводить к упорному течению гранулематозной формы розацеа. В России сохраняется проблема выявления, регистрации, учета распространенности инфекций, передающихся половым путем (ИППП), а также привлечение к обследованию контактных лиц [9; 10]. Своевременно начатая терапия ВИЧ-инфекции приведет к предотвращению распространения инфекции и возникновению осложнений.

Список источников

1. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis / L. Gether, L. K. Overgaard, A. Egeberg, J. P. Thyssen // *British Journal of Dermatology*. 2018. Vol. 179, Iss. 2. P. 282–289. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.16481>.
2. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение / Л. С. Круглова, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева [и др.] ; под ред. Л. С. Кругловой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. 208 с.
3. Особенности клинических проявлений сифилиса в челюстно-лицевой области. Часть I / М. А. Уфимцева, И. Ф. Вишневская, Ю. М. Бочкарев [и др.] // *Стоматология*. 2018 Т. 97, № 2. С. 65–67. DOI: <https://doi.org/10.17116/stomat201897265-67>.
4. Особенности клинических проявлений сифилиса в челюстно-лицевой области. Часть II // М. А. Уфимцева, И. Ф. Вишневская, Ю. М. Бочкарев [и др.] // *Стоматология*. 2018. Т. 97, № 3 С. 62–64. DOI: <https://doi.org/10.17116/stomat201897362>.
5. Yamasaki K., Gallo R. L. The molecular pathology of rosacea // *Journal of Dermatological Science*. 2009. Vol. 55, Iss. 2. P. 77–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.04.007>.

6. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea / C. Olivier, P. Dellavalle Robert, D. Daihung [et al.] // Archives of dermatology. 2010. Vol. 146, Iss. 8. P. 896–902. DOI: <https://doi.org/10.1001/arch-dermatol.2010.196>.

7. Баринова А. Н., Плавинский С. Л., Зайцева Е. Е. Микозы у ВИЧ-инфицированных больных // Проблемы медицинской микологии. 2012. № 14 (2). С. 34–38.

8. Petrozzi J. W., Lockshin N. A., Berger B. J. Malignant syphilis: Severe variant of secondary syphilis // Archives of Dermatology. 1974. Vol. 109, Iss. 3. P. 387–389.

9. Современные мировые тенденции в эпидемиологии гонококковой инфекции / М. А. Уфимцева, Е. С. Ворошилина, А. А. Комаров [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021. Т. 29, № 3. С. 451–455. DOI: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-3-451-455>.

10. Применение форсайт-технологии для ограничения распространения инфекций, передаваемых половым путем / Н. Л. Струин, Н. Н. Струина, М. А. Уфимцева [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 21–29. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-21-29>.

Сведения об авторах

Диана Ильинична Титова — студент, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: titova23@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-895X>.

Наталья Викторовна Савченко — ассистент кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: savchn@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-9249>.

Кристина Игоревна Николаева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: krisnikol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5879-2018>.

Марина Анатольевна Уфимцева — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, проректор по научно-исследовательской и клинической работе, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: mail-m@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>.

Николай Львович Струин — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); главный врач, Свердловский областной кожно-венерологический диспансер (Екатеринбург, Россия). E-mail: n_l_s@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8527-1453>.

Information about the authors

Diana I. Titova — Student, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: titova23@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-895X>.

Natalya V. Savchenko — Assistant of Department of Dermatovenerology and Life Safety, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: savchn@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-9249>.

Kristina I. Nikolaeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of Department of Dermatovenerology and Life Safety, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: kris-nikol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5879-2018>.

Marina A. Ufimtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Department of Dermatovenerology and Life Safety, Vice-Rector for Science and Clinical Studies, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: mail-m@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>.

Nikolai L. Struin — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of Department of Dermatovenerology and Life Safety, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Chief Medical Officer, Sverdlovsk Regional Skin and Venereological Dispensary (Ekaterinburg, Russia). E-mail: n_l_s@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8527-1453>.

Научная статья

УДК 616.72-002.77-053.2

Синдром дисплазии соединительной ткани у детей с нефропатиями раннего возраста

Елена Валентиновна Сафина [✉], Инга Альбертовна Плотникова,
Вера Леонидовна Зеленцова, Ольга Ивановна Мышинская,
Динар Разьянович Хаматянов, Кристина Алексеевна Зарипова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[✉] evsafina84@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты исследования проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у детей грудного и раннего возраста с пиелонефритами. *Материалы и методы.* Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт детей грудного и раннего возраста с пиелонефритами ($n = 69$), в группу сравнения вошли «условно здоровые» дети ($n = 35$). Оценку симптомов проводили по критериям, разработанным экспертами педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов. *Результаты.* Признаки синдрома НДСТ имели 88,4 % детей основной группы, в группе сравнения данные симптомы выявлены у 42,9 % ($p < 0,001$). В основной группе диспластические признаки имели следующую локализацию: мочевая система (73,9 %), сердце (59,4 %), сосуды (59,4 %), мышечная система (53,6 %). У здоровых детей симптомы дисплазии локализовались преимущественно в сердце (20,0 %) и сосудистой системе (14,3 %), что с возрастом может также способствовать формированию сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: синдром дисплазии соединительной ткани, дети, почки

Для цитирования: Синдром дисплазии соединительной ткани у детей с нефропатиями раннего возраста / Е. В. Сафина, И. А. Плотникова, В. Л. Зеленцова [и др.] // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 57–65.

Original article

Syndrome of Connective Tissue Dysplasia in Children with Nephropathy of Early Age

Elena V. Safina [✉], Inga A. Plotnikova, Vera L. Zelentsova,
Olga I. Myshinskaya, Dinar R. Khamatyanov, Kristina A. Zaripova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[✉] evsafina84@mail.ru

Abstract. The article presents the results of a study of the manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in infants and young children with pyelonephritis. *Materials and methods.* A retrospective analysis of outpatient records of infants and young children with pyelonephritis ($n = 69$) was carried out, the comparison group included “conditionally healthy” children ($n = 35$). Symptoms were assessed according to the criteria developed by the experts of the pediatric group “Connective Tissue Dysplasia” at the Russian Scientific Society of Therapists. *Results.* 88.4% of children in the main group had signs of UCTD syndrome, in the comparison group these symptoms were detected in 42.9% ($p < 0.001$). In the main group, dysplastic signs had the following localization: urinary system (73.9%), heart (59.4%), vessels (59.4%), muscular system (53.6%). In healthy children, the symptoms of dysplasia were localized mainly in the heart (20.0%) and the vascular system (14.3%), which with age can also contribute to the formation of cardiovascular diseases.

Keywords: connective tissue dysplasia syndrome, children, kidney

For citation: Safina EV, Plotnikova IA, Zelentsova VL, Myshinskaya OI, Khamatyanov DR, Zaripova KA. Syndrome of connective tissue dysplasia in children with nephropathy of early age. *Bulletin of USMU.* 2022; (3–4):57–65. Russian.

Введение. В педиатрии на протяжении последних десятилетий изучаются вопросы, посвященные синдрому дисплазии соединительной (ДСТ), т. к. этот синдром имеет полисистемность поражения — от слабо выраженных симптомов, до тяжелых проявлений, — что, в свою очередь, определяет характер течения и прогноз заболеваний [1].

О синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) говорят, когда фенотипические признаки не укладывается ни в один генетический синдром, в таком случае, как правило, наблюдается воздействие неблагоприятных факторов во время внутриутробного развития плода [2–5].

Поражения мочевыделительной системы в сочетании с дисплазией соединительной ткани могут быть представлены как тяжелыми пороками

(поликистоз или гипоплазия почек, нефроптоз, порок уретеро-везикального соустья с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, уретерогидронефроз и пр.), так и малыми аномалиями (ротация почки, пиелоэктазия, расщепление лоханки, солитарная киста почки и др.) [4; 5]. Грубые пороки органов мочевой системы часто приводят к нарушениям внутривисцеральной гемодинамики с прогрессирующим склерозом и развитием хронической болезни почек [6].

Цель исследования — изучить признаки синдрома дисплазии соединительной ткани у детей с нефропатиями в периоде раннего возраста.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт (форма 112/у) детей грудного и раннего возраста с пиелонефритами ($n = 69$) в период с марта 2021 по декабрь 2022 гг. Исследования проводились на базе поликлиники № 2 и дневного стационара № 1 Детской городской больницы № 8 (Екатеринбург) (ГАУЗ СО ДГБ № 8).

В основную группу включено 69 детей с пиелонефритами различного генеза, из них 60,9 % девочек ($n = 42$) и 39,1 % мальчиков ($n = 27$), соотношение полов Д: М = 1,6: 1,0. Средний возраст на момент исследования составил ($14,5 \pm 9,6$) месяцев (Me — 12 мес.). В группу сравнения вошли 35 «условно здоровых» детей, наблюдающихся в детской поликлинике с 1 группой здоровья, из них 57,1 % девочек ($n = 20$) и 42,9 % мальчиков ($n = 15$), соотношение полов Д: М = 1,3:1,0. Средний возраст на момент исследования в группе составил ($11,7 \pm 6,0$) мес. (Me — 12 мес.). В обе группы отбирались только доношенные дети.

Наличие проявлений синдрома НДСТ в выделенных группах производили на основании регистрации в медицинской документации внешних и висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани. Оценку симптомов проводили по критериям, рекомендованным комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов. Выявление 6 и более внешних и (или) висцеральных проявлений системного нарушения соединительной ткани с вовлечением минимум 3 различных органов из разных систем позволяют установить диагноз НДСТ, при условии, что признаки не формируют клиническую картину генетического синдрома [3; 5].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2016. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и значений стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), а также медианы (Me). Качественные признаки представлены в виде абсолютных чисел и удельного веса (%), при сравнении использован критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (F) в малых группах. При проверке нулевой гипотезы различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Патология мочевой системы в основной группе представлена острыми 33,3 % ($n = 23$) и хроническими вторичными пие-

лонефритами — 62,7 % ($n = 46$), основная доля которых развивалась на фоне обструктивных уронефропатий — 52,2 % ($n = 36$). При оценке причин вторичности были выявлены изолированные пороки или нарушения уродинамики в 40,6 % ($n = 28$) случаях и в 11,6 % случаев ($n = 8$) — сочетание пороков развития мочевыделительной системы.

В подгруппе изолированных нарушений ($n = 28$) ведущие патологии были представлены уродинамическими расстройствами, связанными с пузырно-мочеточниковыми рефлюксами (ПМР) — 60,7 %, на втором ранговом месте определялись гидронефрозы (17,9 %), на третьем — односторонний мультикистоз почки (10,7 %). В подгруппе детей с множественными дефектами мочевой системы ($n = 8$) отмечались преимущественно сочетание пороков и расстройств уродинамики в виде ПМР, наиболее часто наблюдалось сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса с гидронефрозом почек — 62,3 % (рис. 1).

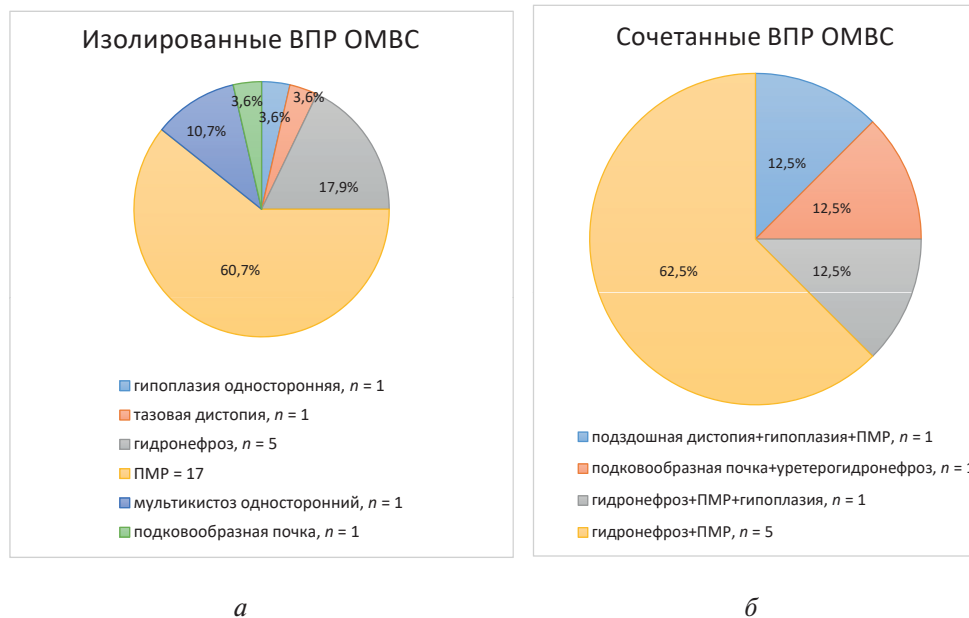


Рис. 1. Выявленные изолированные (а) и сочетанные (б) отклонения в основной группе детей с нефропатиями

Синдром дисплазии соединительной ткани ассоциирован с врожденными пороками различных органов и систем, в т. ч. органов мочевой системы [4; 5]. Действительно, при анализе медицинской документации нами установлено, что внешние и висцеральные проявления синдрома НДСТ встречаются у подавляющего большинства детей основной группы (88,4 %, $n = 61$), имеющих в большом проценте пороки развития и аномалии строения моче-

вого тракта. В группе сравнения признаки дисплазии соединительной ткани встречались у 42,9 % детей ($n = 15$), ($\chi^2 = 24,487$, $p < 0,001$).

При количественной оценке симптомов дисплазии соединительной ткани было выявлено, что в основной группе у 8 детей (11,6 %) симптомов ДСТ не зарегистрировано, 1–3 признака имели 27 детей (39,1 %), 4–5 признаков имели 32 ребенка (46,4 %), от 6 до 10 признаков имели 2 ребенка (2,9 %). В группе «условно здоровых» количество зарегистрированных признаков ДСТ у одного ребенка колебалось в пределах от 1 до 3, что говорит о низком уровне стигматизации.

Как и ожидалось, в основной группе максимальное количество признаков ДСТ было выявлено в мочевыделительной системе у 73,9 % (51 ребенок). Также у 59,4 % детей с пиелонефритами выявлены признаки дисплазии сосудистой системы в виде ангиопатий сетчатки, гемангиом, нарушений спинального кровообращения в шейном отделе позвоночника. Столько же детей (59,4 %) имели разную степень дисплазии сердца и крупных сосудов (дополнительные хорды левого желудочка, функционирующее овальное окно, дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия легочной артерии). Третье ранговое место в основной группе занимали признаки поражения мышечной системы, которые диагностированы у 53,6 % детей. Дисгенетические повреждения соединительной ткани сердечно-сосудистой и мышечной систем могут усугублять патогенетические механизмы повреждения почек, усиливая уродинамические и гемодинамические расстройства, ухудшая прогноз.

В группе «условно здоровых» клинические проявления ДСТ встречались значительно реже: при изучении частоты поражения различных органов и систем в группах получены статистически значимые различия практически по всем сравниваемым локализациям, за исключением поражения пищеварительной системы (таблица). При ранжировании частоты встречаемости маркеров ДСТ в группе «условно здоровых» установлено, что первое место занимали аномалии сердца — 20,0 %, второе место — симптомы дисплазии сосудистой системы (14,3 %) третье — признаки ДСТ мочевой системы в виде стойких пиелоектазий (11,6 %).

При анализе локализации выявленных дефектов соединительной ткани, было установлено, что среди детей с пиелонефритами 34,8 % (24 ребенка) имели поражение только 1 системы — мочевыделительной. У 26,1 % (18 детей) выявлено поражение двух систем. Три системы с признаками ДСТ были зарегистрированы у 23,2 % (16 детей) основной группы. Еще 4,3 % (3 ребенка) имели маркеры ДСТ, локализованные в четырех системах. Полученные данные говорят о полисистемности поражения, которая часто выявляется у детей с нефропатиями и способствует более ранней реализации патологического процесса уже в первые годы жизни [1; 7–9], а также прогрессивному течению [7; 8; 10].

Таблица. Признаки дисплазии соединительной ткани в исследуемых группах

Система, признак	Основная группа с нефропатиями, $n = 69$	Группа «условно здоровые», $n = 35$	χ^2, F, p
Пищеварительная система:	11 (15,9%)	3 (8,6%)	$\chi^2 = 1,083$ ($p > 0,05$); $F = 0,374$ ($p > 0,05$)
• диафрагмальная грыжа	1 (9,1%)	–	
• шаштроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс	10 (90,9%)	3 (100%)	
Костно-суставная система:	15 (21,7%)	2 (5,8%)	$\chi^2 = 4,361$ ($p < 0,037$); $F = 0,049$ ($p < 0,05$)
• дисплазия тазобедренных суставов	14 (93,3%)	2 (100%)	
• воронкообразная грудная клетка	1 (6,9%)	–	
Мочевыделительная система:	51 (73,9%)	4 (11,6%)	$\chi^2 = 36,386$ ($p < 0,001$); $F = 0,0000$ ($p < 0,05$)
• гидронефроз	12 (26,1%)	–	
• пузырно-мочеточниковый рефлюкс	24 (52,2%)	–	
• мультикистоз почки	3 (6,5%)	–	
• дистопия почки односторонняя	2 (4,3%)	–	
• гипоплазия почки односторонняя	3 (6,5%)	–	
• подковообразная почка	2 (4,3%)	–	
• стойкая пиелоэктазия	5 (10,9%)	4 (100%)	
Половая система:	15 (21,7%)	2 (5,7%)	$\chi^2 = 4,361$ ($p < 0,037$); $F = 0,049$ ($p < 0,05$)
• крипторхизм	1 (6,7%)	1 (50,0%)	
• гидроцеле	13 (86,7%)	1 (50,0%)	
• гипоспадия головчатая форма	1 (6,7%)	–	
Мышечная система:	37 (53,6%)	3 (8,6%)	$\chi^2 = 19,913$ ($p < 0,001$); $F = 0,00000$, ($p < 0,05$)
• миотонический синдром	22 (59,5%)	2 (66,7%)	
• пупочная грыжа	15 (40,5%)	1 (33,3%)	
Сосудистая система:	41 (59,4%)	5 (14,3%)	$\chi^2 = 19,177$ ($p < 0,001$); $F = 0,0000$ ($p < 0,05$)
• ангиопатия сетчатки	19 (46,3%)	2 (18,2%)	
• гемангиома кожи	3 (7,3%)	1 (9,1%)	
• нарушение кровообращения в шейном отделе	19 (46,3%)	2 (18,2%)	

Окончание табл.

Система, признак	Основная группа с нефропатиями, $n = 69$	Группа «условно здоровые», $n = 35$	χ^2, F, p
Сердце и крупные сосуды:	41 (59,4 %)	7 (20,0 %)	$\chi^2 = 14,520$ ($p = 0,001$); $F = 0,00016$ ($p < 0,05$)
• дополнительная хорда левого желудочка	24 (58,3 %)	6 (46,2 %)	
• функционирующее овальное окно (до 1 года)	15 (36,6 %)	1 (53,8 %)	
• дефект межжелудочковой перегородки	1 (2,4 %)	—	
• гипоплазия легочной артерии	1 (2,4 %)	—	
Признаки ДСТ локализованы в ≥ 3 системах	19 (27,5 %)	1 (2,9 %)	$F = 0,00285$ ($p < 0,05$)

В группе «условно здоровых» поражение трех систем имел 1 ребенок (2,9%), 9 детей (25,7%) имели поражение 2 систем и у 5 детей (14,3%) выявленные диспластические признаки локализовались в одном органе, что позволяет сделать вывод о значительно меньшей выраженности системных дизонтогенетических нарушений соединительной ткани ($p < 0,05$). Однако нельзя быть уверенными, что с возрастом у этих детей не появятся другие признаки дисплазии, т. к. установлено, что симптомы ДСТ меняются с возрастом, отмечается не только увеличение количества признаков, но и степени их выраженности, что обусловлено процессами роста [3; 5].

Выводы. Признаки ДСТ диагностированы у 88,4% детей грудного и раннего возраста с различными пиелонефритами, в документах зарегистрирован средний уровень стигматизации (46,4% детей имели 4—5 стигм), при этом поражение трех и более систем выявлены в 27,5% случаев. Однако мы можем предположить, что эти данные не отражают реальной картины, т. к. в медицинской документации стигмы дизэмбриогенеза подробно описываются в случае, если они входят в наследственный синдром ДСТ (для его обоснования) либо при осмотре выявляется высокий уровень стигматизации. В связи с этим требуется разработать протокол осмотра нефрологического пациента с учетом больших и малых симптомов и их бальной оценкой [3; 4], для своевременной диагностики синдрома НДСТ и коррекции терапии.

Симптомы ДСТ в грудном и раннем возрасте имеют 42,9% «условно здоровых» детей, с преимущественной локализацией в сердце (20,0%) и сосудистой системе (14,3%). С учетом вероятного увеличения признаков дисплазии с возрастом требуется формировать группы направленного риска с активным динамическим наблюдением.

Список источников

1. Смирнова Т. Л., Герасимова Л. И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 40–44. DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44/>.
2. Абдукадирова Н. Б., Раббимова Д. Т., Хаятова З. Б. Роль дисплазии соединительной ткани в патологии различных систем организма // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 126–133. DOI: <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2020-3-126-135>.
3. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л. Н. Аббакумова, В. Г. Арсентьев, С. Ф. Гнусаев [и др.] // Педиатр. 2016. № 2. С. 5–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED725-39>.
4. Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход / Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, А. Ю. Цуканов [и др.] // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 54–57.
5. Арсентьев В. Г., Баранов В. С., Шабалов Н. П. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей. 2-е изд., испр. и доп. СПб. : СпецЛит, 2019. 239 с.
6. Зорин И. В., Вялкова А. А. Значение нарушений внутрипочечной гемодинамики в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 63–65.
7. Плешкова Е. М., Длин В. В. Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 6. С. 68–72. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-68-72>.
8. Ассоциированная патология у детей с дисплазией соединительной ткани / Э. А. Юрьева, В. С. Сухоруков, Е. С. Воздвиженская [и др.] // Практика педиатра. 2019. № 3. С. 32–38.
9. Дисплазия соединительной ткани и нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря у детей (обзор литературы) / Д. Ю. Латышев, Н. А. Текутьева, Ю. Ф. Лобанов [и др.] // Нефрология. 2016. Т. 20, № 2. С. 39–47.
10. Значение дисплазии соединительной ткани при вторичном пиелонефрите у детей пубертатного возраста / О. В. Сидорович, В. И. Горемыкин, С. Ю. Елизарова [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. № 3. С. 59–63.

Сведения об авторах

Елена Валентиновна Сафина — ассистент кафедры детских болезней, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: evsafina84@mail.ru.

Инга Альбертовна Плотникова — доктор медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Вера Леонидовна Зеленцова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Ольга Ивановна Мышинская — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Динар Разянович Хаматянов — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: khamatyanov.dinar@mail.ru.

Кристина Алексеевна Зарипова — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: kzaripova01@mail.ru.

Information about the authors

Elena V. Safina — Assistant of Department of Children's Diseases, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: evsafina84@mail.ru.

Inga A. Plotnikova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of Department of Children's Diseases, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Vera L. Zelentsova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Department of Children's Diseases, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Olga I. Myshinskaya — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of Department of Children's Diseases, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Dinar R. Khamatyanov — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: khamatyanov.dinar@mail.ru.

Kristina A. Zaripova — Student of the Medical and Preventive Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: kzaripova01@mail.ru.

Научная статья

УДК 616.24

Клинический случай ведения пациентки с эндометриозом диафрагмы

Амина Рафаэлевна Джалилова, Диана Константиновна Исламиди [✉]

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[✉] dishader@yandex.ru

Аннотация. Экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ) — редкая патология, при которой ткань, сходная морфологически эндометрии, лоцируется за пределами репродуктивной системы. Одной из главных проблем в диагностике и лечении ЭГЭ является стертое течение разных форм, поэтому у врачей разных профилей возникают трудности с постановкой точного диагноза. Описанный клинический случай в данной статье является редким проявлением ЭГЭ. Ошибки в диагностике, тактике ведения, а также в лечении основного заболевания являлись причиной оказания несоответствующей профильной медицинской помощи.

Ключевые слова: экстрагенитальный эндометриоз, спонтанный пневмоторакс, катанеальный пневмоторакс, хирургическое лечение

Для цитирования: Джалилова А. Р., Исламиди Д. К. Клинический случай ведения пациентки с эндометриозом диафрагмы // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 66–71.

Original article

Clinical Case the Management of a Patient with Endometriosis of the Diaphragm

Amina R. Dzhaliлова, Diana K. Islamidi [✉]

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[✉] dishader@yandex.ru

Abstract. Extragenital endometriosis — a rare pathology in which tissue similar morphologically to the endometrium is located outside the reproductive system. One of the main problems in the diagnosis and treatment of EGE is the erased

course of different forms, so doctors of different profiles have difficulties with making an accurate diagnosis. The clinical case described in this article is a rare manifestation of EGE. Errors in diagnosis, management tactics, as well as in the treatment of the underlying disease were the reason for the provision of inappropriate specialized medical care.

Keywords: extragenital endometriosis, spontaneous pneumothorax, catamneal pneumothorax, surgical treatment

For citation: Dzhililova AR, Islamidi DK. Clinical case the management of a patient with endometriosis of the diaphragm. *Bulletin of USMU*. 2022; (3–4):66–71. Russian.

Введение. Эндометриоз является глобальной проблемой современности. Частота эндометриоза в популяции не имеет тенденции к снижению и достигает 10 % среди женщин репродуктивного возраста [1]. Эндометриоз — это сложная мультифакторная патология репродуктивной системы с крайне негативным влиянием как на репродуктивную функцию, психическое здоровье, так и на качество жизни пациенток в целом. Особое внимание заслуживает экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ), характеризующийся разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрией, в органах и тканях, не относящихся к репродуктивной системе. На долю ЭГЭ приходится примерно 6—8 % случаев, однако в последние годы частота встречаемости растет.

К экстрагенитальному эндометриозу относится, например, эндометриоз пупка, кишечника (чаще поражаются сигмовидная, прямая и слепая кишка), мочевого пузыря, послеоперационного рубца, легких и других. Особый интерес представляет эндометриоз органов дыхания (ЭОД). Несмотря на относительную редкость выявления ЭОД, интерес к данной патологии растет как со стороны акушеров-гинекологов, так и со стороны торакальных хирургов, пульмонологов, а также врачей других специальностей [2–4]

Развитие легочных форм данной патологии является последствием диссеминации эндометриоидных клеток в организме с формированием вторичных очагов эндометриоза в отдаленных от малого таза органах и тканях [4]. ЭОД не имеет типичной клинической и рентгенологической картины. Отсутствие патогномичных симптомов приводит к невозможности установки окончательного диагноза без морфологической верификации [5].

Основной жалобой у пациенток с эндометриозом органов дыхания являются боль и (или) дискомфорт в области грудной клетки, сухой кашель, одышка при физической нагрузке. Кровохарканье и приступообразный кашель встречаются редко.

При дифференциальной диагностике эндометриоза органов дыхания должны быть исключены другие причины кровохарканья, такие как рак

легкого, туберкулез, пневмония, бронхоэктазы, заболевания сердечно-сосудистой системы.

Наиболее частым осложнением ЭОД считается спонтанный пневмоторакс, реже встречаются легочные кровотечения [6]. Пневмоторакс носит преимущественно правосторонний характер и в подавляющем большинстве случаев является рецидивирующим [6; 7]. Большинство авторов рассматривают этот вид рецидивирующего спонтанного пневмоторакса как самостоятельную группу — катамениальный пневмоторакс (КП). Катамениальный (менструальный) пневмоторакс — это рецидивирующий спонтанный пневмоторакс у женщин репродуктивного возраста, возникающий за сутки до начала менструации, а также в течение 3 дней после начала менструации [8–10]. Впервые КП был описан в 1958 г. E. Maurer и соавторами [11].

КП проявляется частым осложнением легочной формы эндометриоза. Главной особенностью всех случаев катамениального пневмоторакса является начало менструального цикла. Частота рецидивов КП может достигать до 71 %, что делает проблему крайне актуальной [12].

В настоящее время частота случаев возникновения эндометриоза органов дыхания имеет тенденцию к увеличению, что находит отражение в увеличении частоты опубликованных клинических случаев в научной литературе. Отсутствие явной клинической симптоматики, трудности в верификации диагноза, а также несвоевременный междисциплинарный подход в лечении затрудняют качественное оказание медицинской помощи таким пациенткам. По этой причине для врачей разных специальностей (а не только для акушеров-гинекологов) необходимо донести знания об эндометриозе органов дыхания, ведь его проявления могут завести в тупик или сбить с пути решения клинической задачи даже самого опытного специалиста.

Небольшое количество описанных наблюдений в клинической практике и отсутствие патогномичных симптомов заболевания побудило нас представить свой клинический опыт лечения пациентки в гинекологическом отделении.

Клинический случай. Пациентка Л., 40 лет. Менархе — с 13 лет, цикл регулярный, через 28 дней, по 9 дней, обильные, болезненные. Половая жизнь с 17 лет, состоит в зарегистрированном браке с 18 лет. Ранее диагностированные гинекологические заболевания: множественная миома матки (интрамуральные, субсерозные узлы). Контрацепция барьерная.

Пациентка поступила на плановую госпитализацию в гинекологическое отделение Свердловской областной клинической больницы № 1 (Екатеринбург) по направлению врача из женской консультации с диагнозом «Внутренний аденомиоз». Пациентку беспокоили обильные маточные кровотечения, постоянные ноющие боли внизу живота и в области поясницы, усиливающиеся во время менструаций, диспареуния.

При выполнении бимануального влагалищного исследования тело матки увеличено до 10–11 недель беременности, шаровидной формы, плотной консистенции, безболезненное при пальпации.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза выявлены диффузно-очаговая форма аденомиоза, миома матки малых размеров. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза был подтвержден диффузно-очаговый аденомиоз, множественные миомы матки малых размеров.

Впервые пациентку стали беспокоить сильные боли внизу живота во время менструации в 2000 г., со временем также появилась диспареуния, медикаментозное лечение не получала, к врачу не обращалась. На протяжении 5 лет пациентку беспокоили обильные менструации, что явилось причиной железодефицитной анемии. Направлена врачом женской консультации в гинекологическое отделение Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НИИ ОММ МЗ РФ), где было проведено удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом. Ранний и поздний послеоперационный период протекал удовлетворительно. Около пяти лет назад возобновились боли внизу живота во время менструации, обильные маточные кровотечения и диспареуния. В целях купирования дисменореи использовала нестероидные противовоспалительные средства.

С марта 2021 г. пациентка стала отмечать тяжесть и боль в грудной клетке справа, с иррадиацией в правую руку. Госпитализирована в неотложном порядке в хирургический стационар с диагнозом «Спонтанный пневмоторакс (СП)», где проведено дренирование плевральной полости справа, после чего отмечено значительное улучшение.

Второй и третий эпизоды СП справа произошли в мае и в июле 2021 г., также повторно выполняли дренирование плевральной полости.

Четвертый эпизод СП справа произошел в августе 2021 г., когда пациентка была госпитализирована в хирургический стационар, где по данным рентгенографии органов грудной клетки был выявлен ограниченный спонтанный пневмоторакс справа. Выбрана выжидательная тактика, пациентка была направлена в противотуберкулезный диспансер по месту жительства.

Тогда же пациентка обратилась к врачу в женской консультации с жалобами на обильные маточные кровотечения, дисменорею и диспареунию. По данным УЗИ органов малого таза были выявлены признаки аденомиоза, миомы матки небольших размеров. В связи с этим был назначен диеногест, 2 мг (торговое название «Визанна», «Байер», Германия) сроком на 6 месяцев. Медикаментозное лечение с незначительным эффектом — сохранялась дисменорея, диспареуния.

В сентябре 2021 г. пациентка была направлена на дообследование, уточнение диагноза, а в последующем и для оперативного лечения в Уральском

научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии, где была выполнена торакотомия, сублобарная атипичная резекция легких, ревизия плевральной полости, резекция С1 справа, биопсия диафрагмы. По данным гистологического заключения в микропрепарате диафрагмы очаг эндометриальной ткани без капсулы с железисто-кистозной гиперплазией.

В апреле 2022 г. пациентке была выполнена влагалищная гистерэктомия с маточными трубами. Течение послеоперационного периода неосложненное. При гистологическом исследовании послеоперационного материала подтверждена диффузноочаговая форма аденомиоза, лейомиома матки.

Заключение. Представленный клинический случай позволяет сделать следующие выводы:

- 1) легочная форма эндометриоза является редкой патологией и не имеет патогномичных клинических проявлений;
- 2) знания смежных специалистов об экстрагенитальных формах эндометриоза является ключевым звеном в своевременном выявлении, верификации диагноза, а также в эффективном лечении пациенток с данной патологией.

Список источников

1. Yeung PJr. The laparoscopic management of endometriosis in patients with pelvic pain // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014. Vol. 41, Iss. 3. P. 371–383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.05.00>.
2. Баскаков В. П., Цвелёв Ю. В., Кира Е. Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. 452 с.
3. Endometriosis of the lung: report of a case and literature review / H. Huang, C. Li, P. Zarogoulidis [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* 2013. Vol. 18, Iss. 1. P. 13–17.
4. Catamenial pneumothorax: chest X-ray sign and thoracoscopic / T. Roth, M. Alifano, O. Schussler [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 74, Iss. 2. P. 563–565.
5. Внутрилегочной эндометриоз — редкая патология в торакальной хирургии / А. А. Пичуров, О. В. Оржешковский, И. В. Двораковская [и др.] // *Вест. хир.* 2014. Т. 173, № 1. С. 26–29.
6. Особенности спонтанного пневмоторакса у женщин / П. К. Яблонский, А. А. Пичуров, О. В. Оржешковский [и др.] // *Вест. хир.* 2014. Т. 173, № 6. С. 89–95.
7. Channabasavaiah A. D., Joseph J. V. Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients // *Medicine (Baltimore).* 2010. Vol. 89, Iss. 3. P. 183–188.
8. Торакальный эндометриоз и катамениальный пневмоторакс / О. В. Воскресенский, А. Н. Смоляр, М. М. Дамиров [и др.] // *Хирургия.* 2014. № 10. С. 4–9.

9. Catamenial pneumothorax: a rare entity? Report of 5 cases and review of the literature / A. N. Visouli, K. Darwiche, A. Mpakas [et al.] // J. Thorac. Dis. 2012. Vol. 4, Iss. 1. P. 17–31.

10. Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature / S. Korom, H. Canyurt, A. Missbach [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004. Vol. 128, Iss. 4. P. 502–508.

11. Epidemiology of spontaneous pneumothorax in women / H. Nakamura, J. Konishiike, A. Sugamura, Y. Takeno // Chest. 1986. Vol. 89, Iss. 3. P. 378–382

12. Торакальный эндометриоз и катамениальный пневмоторакс / О. В. Воскресенский, А. Н. Смоляр, М. М. Дамиров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2014. № 10. С. 4–9.

Информация об авторах

Амина Рафаэлевна Джалилова — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).

Диана Константиновна Исламиди — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: dishader@yandex.ru.

Information about the authors

Амина Рафаэлевна Джалилова — Resident of Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia).

Диана Константиновна Исламиди — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: dishader@yandex.ru.

Образование



Education

Научная статья

УДК 378.4

Производственная практика как инструмент формирования Soft Skills

Лев Эдуардович Цатурян¹✉, Людмила Константиновна Чеснюкова²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный экономический университет, Екатеринбург, Россия

✉ tsaturyan@usma.ru

Аннотация. Актуальность исследования обусловлена тем, что, несмотря на активное обсуждение развития мягких навыков (*англ.* soft skills) в отечественной и зарубежной литературе, уровень их развития у студентов университета недостаточно высокий. Современные выпускники университетов быстро становятся ненужными, поскольку набор навыков (*англ.* hard skills), приобретенный за эти годы, быстро устаревает, мобильность характеризуется низким уровнем, а мягкие навыки не развиваются должным образом, и, следовательно, выпускники становятся более уязвимыми, некомпетентными и неконкурентоспособными на рынке труда. В настоящей статье описываются и разъясняются потребности студентов в овладении набором коммуникативных навыков, позволяющих им принимать различные управленческие решения. Для этого предлагается развитие некоторых элементов и черт творчества, в первую очередь независимости, мотивации, оригинальности, воображения, творческого мышления и обучения, через процесс формирования soft skills при прохождении производственной практики.

Ключевые слова: компетенции, soft skills, практическая подготовка, производственная практика

Для цитирования: Цатурян Л. Э., Чеснюкова Л. К. Производственная практика как инструмент формирования Soft Skills // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 73–81.

Original article

Industrial Practice as a Tool for the Formation of Soft Skills

Lev E. Tsaturyan¹✉, Ludmila K. Chesnokova²

© Цатурян Л. Э., Чеснюкова Л. К., 2022

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Ural State University of Economics, Ekaterinburg, Russia

✉ tsaturyan@usma.ru

Abstract. The relevance of the study is due to the fact that, despite the active discussion of the development of soft skills in domestic and foreign literature, the level of their development among university students is not high enough. Modern university graduates quickly become unnecessary, as the skill set (hard skills) acquired over the years quickly becomes obsolete, mobility is characterized by a low level, and soft skills are not developed properly, and, consequently, graduates become more vulnerable. incompetent and uncompetitive in the labor market. This article describes and explains the needs of students in mastering a set of communication skills that allow them to make various management decisions. For this purpose, it is proposed to develop some elements and traits of creativity, primarily independence, motivation, originality, imagination, creative thinking and learning, through the process of forming soft skills during practical training.

Keywords: competencies, soft skills, practical training, industrial practice

For citation: Tsaturyan LE, Chesnokova LK. Industrial practice as a tool for the formation of soft skills. *Bulletin of USMU*. 2022; (3–4):73–81. Russian.

Введение. Мягкие навыки все больше ценятся в нашем обществе за их влияние на вероятность адаптации и успеха людей в их личной, профессиональной и социальной жизни. Термин Soft Skills (*англ.*) является одним из трендов динамично меняющегося мира. Однако, несмотря на его популярность, универсального понимания пока не существует. В Оксфордском словаре мы находим, что «мягкие навыки» — это «личные качества, которые позволяют эффективно и гармонично взаимодействовать с другими людьми» [1], например осуществлять продуктивную коммуникацию.

В. Шипилов рассматривает Soft Skills как «социально-психологические навыки: коммуникативные, лидерские, командные, публичные и другие» [2]. И. Милевски для описания Soft Skills использует концепцию эмоционального интеллекта, который определяется «способностью человека правильно считывать обстановку, улавливать то, в чем нуждаются другие люди, знать их сильные и слабые стороны, не поддаваться негативу и быть привлекательным для других» [3].

В августе 2020 г. вышел приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства просвещения Российской Федерации от 5 августа 2020 г. № 885/390 «О практической подготовке обучающихся» [4]. Практическая подготовка является важным компонентом профессионального обучения, рассчитанного на получение студентами умений и навыков, охватывающих всю профессиональную деятельность специалиста. Овладение образовательными программами должно включать практическое обучение. Сегодня практическая составляющая образовательных

программ высшего и среднего профессионального образования реализуется через лабораторные работы и курсы (проекты), а также образовательные производственные практики.

В настоящее время университеты имеют свои учебные программы с разбивкой по компетенциям. Традиционные программы часто ориентированы на достижение технических навыков (конкретных компетенций, или *Hard Skills*) и оставляют в стороне общие (или сквозные) компетенции, которые делают профессионала не только экспертом в своей области, но и профессионалом передового опыта. *Soft Skills* не просто являются полезным дополнением к профессиональным компетенциям, эти навыки должны быть включены в учебную программу профессионального обучения в качестве элементов, определяющих профессиональное отношение, соответствующее современности (рис. 1).



Рис. 1. Структура *Soft Skills* компетенций выпускников университета

Производственная практика призвана обеспечить тесную связь между теоретической и практической подготовкой студентов, дать им первоначальный опыт практической деятельности, создать условия для формирования профессиональных и общепрофессиональных, в *Soft Skills* [5].

Стратегии и инструменты формирования Soft Skills, как правило, рассматриваются как метод, связанный со стандартизацией производственной практики с помощью стандартов, руководств или нормативных документов, содержащих знания, применяемые к конкретным ситуациям условиям; использование баз знаний, таксономий, использующих профессиональную терминологию; деонтология и рефлексивная практика.

Цель работы — теоретическое обоснование метода формирования компетенций Soft Skills в процессе прохождения производственной практики.

Методологическая база исследования. В качестве методологической базы исследования определены компетентностный, деятельностный, аксиологический подходы и соответствующие им базовые принципы (ценностной ориентации, интегративности, субъектности, самореализации).

Компетентностный подход отчетливо обозначен в трудах отечественных ученых Э. Ф. Зеера [6], И. А. Зимней [7], А. К. Марковой [8], А. В. Хуторского, В. Д. Шадрикова и др. Ориентация на развитие обобщенных знаний, навыков и способов деятельности была главной в их работе. Следует отметить, что в их моделях обучения также было представлено содержание учебных материалов и технологий для обучения.

По мнению Э. Ф. Зеера, «компетентностный подход — это приоритетная ориентация на цели — векторы образования: обучаемость, самоопределение (самодетерминация), самоактуализация, социализация и развитие индивидуальности. В качестве инструментальных средств достижения этих целей выступают принципиально новые метаобразовательные конструкты: компетентности, компетенции и метакачества».

Аксиологический подход (Е. В. Бондаревская [9], М. А. Галагузова [10], И. Ф. Исаев [11], В. Н. Мясичев [12], М. Рокич, И. Т. Фролов [13], Е. Н. Шиянов и др.) реализуется посредством принципа ценностной ориентации, при котором знание, опосредованное обучающимся через собственный опыт, включается в систему его ценностных ориентаций.

Становление человека в профессии, присваивание ее ценностей, происходящее в образовательном пространстве университета, представляет собой сложный и многоступенчатый процесс постепенного присоединения к профессиональной группе, ценностям профессии, а также развития человека как субъекта труда. Говоря об этом, мы имеем в виду ориентацию будущих специалистов в мире гуманистических, профессиональных и социальных ценностей [14].

Деятельностный подход (К. А. Абульханова-Славская [15], М. Р. Битянова [16], Е. Д. Божович, А. В. Брушлинский, В. В. Давыдов, Е. Е. Кравцова, В. Т. Кудрявцева, Т. В. Скларова, В. И. Слободчиков, А. М. Трещев, Г. А. Цукерман, Д. Б. Эльконин [17] и др.) стимулирует интерес к изучаемому предмету и навыкам самообразования, т. е. обучающийся знания воспринимает не в готовом виде, а сам их формирует в процессе собственной деятельности.

При реализации деятельностного подхода мы учитывали принципы субъектности и самореализации.

Результаты исследования. Основные навыки должны быть достигнуты в конце обязательного этапа обучения, для того чтобы человек был готов к своей взрослой жизни, но они также должны продолжать совершенствоваться с помощью нового опыта. Общие компетенции — это компетенции, которые имеют не только технический, но и по существу человеческий компонент. Это навыки и ресурсы, которые у всех нас есть, ради того, чтобы быть людьми, и поэтому мы ставим на карту в тех областях, где мы движемся. Soft Skills являются особой основой профессиональной деятельности и связаны с конкретными условиями выполнения. Преподавание по компетенциям должно применяться к дисциплинам, связанным с профессиональными компетенциями (рис. 2), которых, по мнению работодателей, больше всего не хватает выпускникам университетов.

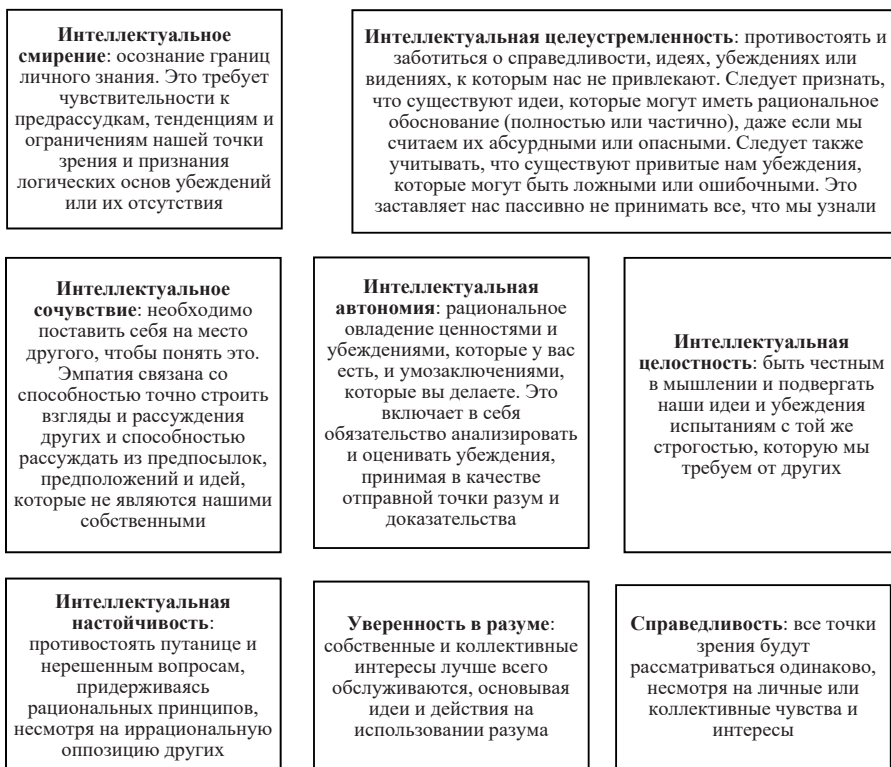


Рис. 2. Личностные характеристики, позволяющие сформировать Soft Skills при прохождении производственной практики

Нами предложена модель формирования Soft Skills при прохождении производственной практики, которая содержит следующие структурные

компоненты: цель, содержание, процедура, контроль и оценка, результаты. Педагогические условия, являясь компонентом педагогической системы, представленной в виде структурно-динамической модели, лежат в основе процесса формирования Soft Skills. Они используют учебно-воспитательный потенциал образовательной среды университета, необходимый для реализации педагогической модели, получения результатов, направленных на достижение поставленной цели (рис. 3).

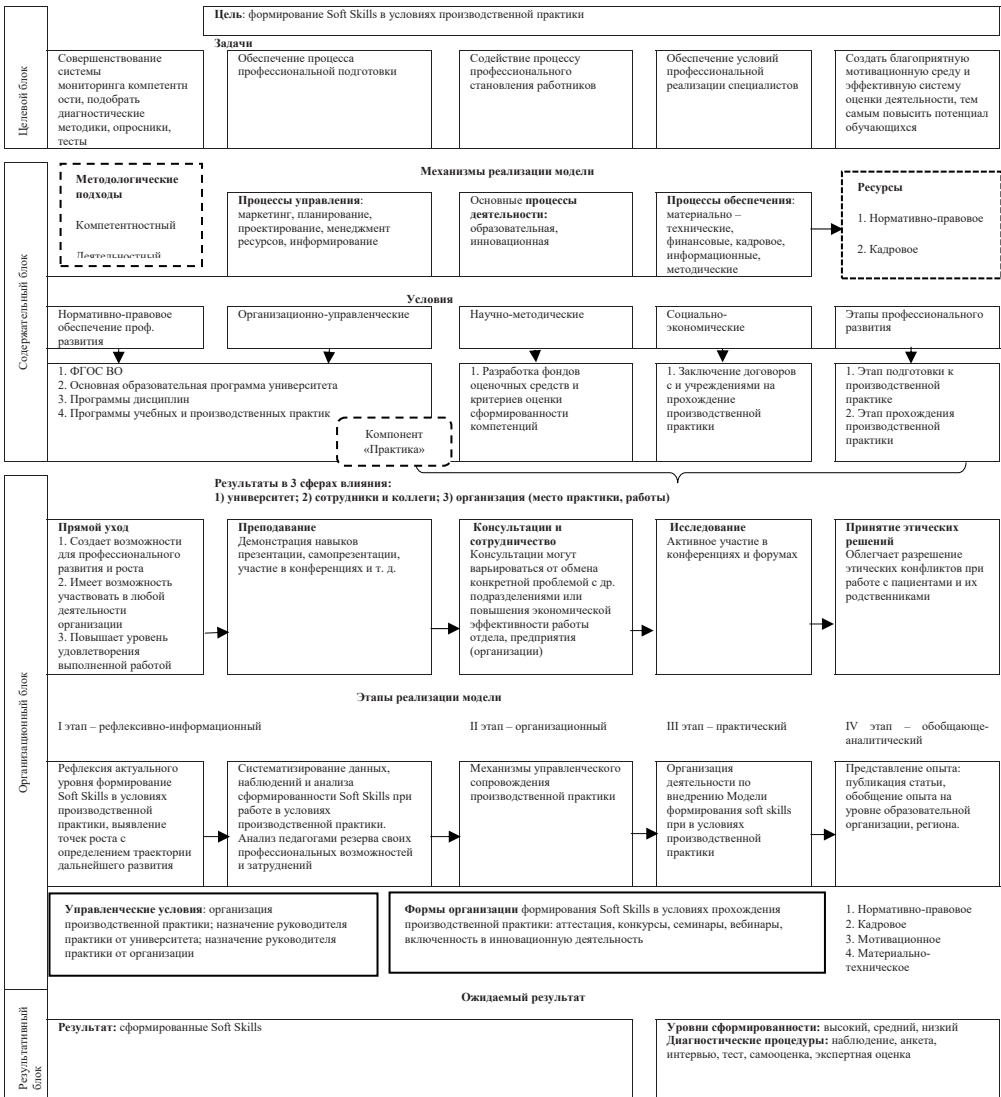


Рис. 3. Модель формирования Soft Skills в условиях прохождения производственной практики

Первым педагогическим условием является освоение обучающимися, интегрированного метапредметного теоретического материала в рамках прохождения производственной практики, участвующих в формировании Soft Skills, обеспечивающего развитие знаний и готовность к профессиональному взаимодействию с коллегами, партнерами и т. д.

Вторым педагогическим условием является приобретение студентами опыта общения путем применения учебных заданий на практических занятиях и реализации в учебном процессе современных методов обучения, способствующих эффективному формированию Soft Skills.

Третье педагогическое условие — овладение обучающимися набором диагностических инструментов в целях самоанализа, самокоррекции и последующей самореализации.

Учитывая важность мягких навыков для жизнедеятельности, очень важно развивать в процессе обучения студентов университета. Используемая методология может быть следующей:

Необходимо провести планирование по реализации стратегии действий; оценить мягкие навыки, которые будут развиваться; установить необходимую технологическую политику и провести необходимую подготовку преподавателей. Далее необходимо разработать учебные мероприятия, которые будут способствовать формированию ценностей, приверженности обществу, духу сотрудничества, совместной работе, повышению самооценки, гибкости и адаптивности. Оценка с использованием подхода, основанного на Soft Skills, предполагает процесс признания того, что люди изучают и применяют в своей рабочей среде для достижения своих целей; поэтому важно, чтобы в процессе профессиональной подготовки люди могли достичь необходимых навыков, которые позволят им работать надлежащим образом.

Заключение. Теоретический анализ подтвердил актуальность проблемы исследования, раскрыл необходимость разработки модели, наглядно демонстрирующей исследуемый процесс как систему структурных элементов и их связи, в том числе педагогические условия формирования Soft Skills.

Сформулированное определение понятия Soft Skills, представляет собой интегративную совокупность профессионально-личностных качеств, знаний, умений и навыков, проявляющихся в готовности и способности осуществлять взаимодействие с коллегами, партнерами; умении преподавать и быть наставником; умении правильно документировать информацию, интерпретировать и анализировать данные; обладать этическими навыками во взаимоотношениях с коллегами.

Анализ особенностей исследуемого процесса позволил разработать структурно-содержательную модель процесса формирования Soft Skills при прохождении производственной практики, включающую целевой, содержательный, процессуальный и результативный компоненты.

Представленные компоненты включают цель моделируемого процесса; обобщенный результат освоения профессиональных компетенций и трудовых функций; комплекс методологических подходов и реализующих их принципов; педагогические условия; этапы и регулирование деятельности преподавателей-руководителей производственной практики и их взаимодействие с обучающимися; совокупность организационных форм, методов и средств, используемых в учебном процессе, в том числе при прохождении производственной практики а также возможность корректировки содержания компонентов методической системы.

Список источников

1. Канардов И. Soft skills и Hard skills — в чем разница? URL: <http://www.znai.su/statya/soft-skills-i-nard-skills-%E2%80%93-vchem-raznica>.
2. Шипилов В. Мини-книга. Навыковый коктейль. Soft-skills and Business Administration University, 2015.
3. Милевски И. Личностное развитие успешного человека. Принципы soft skills — гибких навыков человека.
4. О практической подготовке обучающихся: приказ М-ва науки и высшего образования РФ и Министерства просвещения РФ от 5 авг. 2020 г. № 885/390. Доступ из справ.-правовой системы «Гарант». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74526874/2>.
5. Чеснюкова Л. К. Оценка сформированности компетенций и эффективности работы будущих медицинских сестер при прохождении производственной практики // Инновационные процессы в современном образовании: практики, технологии, решения : сб. тр. по материалам международ. науч.-практ. конф. М., 2021. С. 224–232.
6. Зеер Э. Ф., Заводчиков Д. П. Инновации в профессиональном образовании. Екатеринбург : Рос. гос. проф.-пед. ун-т», 2007. 215 с.
7. Зимняя И. А. Компетентностный подход. Каково его место в системе современных подходов к проблемам образования (теоретико-методологический аспект) // Высшее образование сегодня. 2006. № 8. С. 20–26.
8. Маркова А. К. Психология профессионализма / А. К. Маркова. М. : Международ. гуманитар. фонд «Знание», 1996. 308 с.
9. Бондаревская Е. В. Педагогическая культура как общественная и личная ценность // Воспитание как встреча с личностью (Избранные педагогические труды в двух томах). Ростов н/Д : Изд-во РГПУ, 2006. Т. I. С. 224–225.
10. Галагузова М. А., Галагузова Ю. Н. Аксиологический подход в профессиональной подготовке социальных педагогов // Педагогическое образование и наука. 2010. № 6. С. 1.
11. Слостенин В. А., Исаев И. Ф., Шиянов Е. Н. Педагогика : учебное пособие / под ред. В. А. Слостенина. М. : Академия, 2013. 576 с.

12. Мясищев В. Н. Психологические отношения: избранные психологические труды / под ред. А. А. Бодалева. М. : Изд-во ин-та практич. психологии, 1995. 356 с.

13. Фролов И. Т. Социально-этические и гуманистические проблемы современной науки // Диалектика в науках о природе и человеке. Человек, общество и природа в век НТР / под ред. И. Т. Фролова. М., 1983. С. 149.

14. Чеснюкова Л. К. Вопросы организации и проведения производственной практики в условиях современного образования // Вестник Урал. гос. мед. ун-та. 2019. № 2. С. 31–34.

15. Абульханова-Славская К. А. Деятельность и психология личности. М. : Наука, 2007. 336 с.

16. Битянова М. Р. Проектирование урока на основе системно-деятельностного подхода // Дошкольное и начальное школьное образование — развивающее и развивающееся. 2017. № 1. С. 49–52.

17. Деятельностный подход в образовании : монография / сост. В. А. Львовский. М. : Авторский Клуб, 2018. Кн. 1. 360 с.

Сведения об авторах

Лев Эдуардович Цатурян — старший преподаватель кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: tsaturyan@usma.ru.

Людмила Константиновна Чеснюкова — ассистент кафедры экономической теории и корпоративного управления, Уральский государственный экономический университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: uvl70@yandex.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8867-9112>.

Information about the authors

Lev E. Tsaturyan — Senior Lecturer of Department of Dermatovenerology and Life Safety, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: tsaturyan@usma.ru.

Ludmila K. Chesnokova — Assistant of Department of Corporate Economics and Business Management, Ural State University of Economics (Ekaterinburg, Russia). E-mail: uvl70@yandex.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8867-9112>.

История в лицах



History in Faces

Научная статья

УДК 61(612+616-092)

К юбилею члена-корреспондента РАН, Заслуженного деятеля науки РФ, профессора Бориса Германовича Юшкова

Дмитрий Юрьевич Гребнев, Артур Васильевич Осипенко,
Михаил Владимирович Попугайло [✉]

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[✉] pathophis@yandex.ru

Аннотация. Статья посвящена 75-летию юбилею известного ученого-патолога Бориса Германовича Юшкова. Описывается его жизненный и профессиональный путь, научные достижения. В его работах были заложены основы иммунофизиологии и иммунопатофизиологии. Он внес существенный вклад в развитие взглядов на механизмы регуляции гемопоэза. Коллеги и ученики Бориса Германовича от всей души поздравляют его с выдающимся юбилеем и желают крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и долгих лет продуктивного служения науке и патофизиологии.

Ключевые слова: патофизиология, иммунные механизмы регуляции кроветворения, гемопоэтины, адаптация, патологический процесс

Для цитирования: Гребнев Д. Ю., Осипенко А. В., Попугайло М. В. К юбилею члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки РФ, профессора Бориса Германовича Юшкова / К. С. Коробейщиков, Е. Р. Судницына, М. В. Попугайло, Д. Ю. Гребнев // Вестник УГМУ. 2022. № 3–4. С. 83–90.

Original article

To the Anniversary of Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor Boris G. Yushkov

Dmitry Yu. Grebnev, Artur V. Osipenko, Mikhail V. Popugailo [✉]

© Гребнев Д. Ю., Осипенко А. В., Попугайло М. В., 2022

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ pathophis@yandex.ru

Abstract. The article is devoted to the 75th anniversary of the famous pathophysiologist Boris G. Yushkov. His life and professional path, scientific achievements are described. His works laid the foundations of immunophysiology and immunopathophysiology. He made a significant contribution to the development of views on the mechanisms of regulation of hematopoiesis. Colleagues and students of Professor Yushkov heartily congratulate him on his outstanding anniversary and wish him good health, further creative success and long years of productive service to science and pathophysiology.

Keywords: pathophysiology, immune mechanisms of hematopoiesis regulation, hematopoietins, adaptation, pathological process

For citation: Grebnev DY, Osipenko AV, Popugailo MV. To the 75th anniversary of corresponding member of the Russian Academy of Sciences, honored scientist of the Russian Federation, professor Boris G. Yushkov. *Bulletin of USMU*. 2022; (3–4):83–90. Russian.



Борис Германович родился 10 октября 1947 г. в Свердловске (с 23 сентября 1991 г. — Екатеринбург) в семье служащих. Отец Бориса Германовича, Герман Иванович (1913—1999), работал строителем, был прорабом. Будучи художником Свердловского музея социалистического строительства, в 1937 г. был репрессирован и осужден на 4 года. После освобождения он был призван в армию. Прошел всю Великую Отечественную войну, включая отступление до Сталинграда и оборону этого города. Дошел до Берлина. Был награжден двумя медалями «За Отвагу», орденом Отечественной

войны II степени, медалью «За оборону Сталинграда». Мать — Нина Архиповна (1916—2003) закончила Ленинградский (Санкт-Петербургский) педагогический институт имени Н. К. Крупской (ныне — часть Российского государственного педагогического университета имени А. И. Герцена). Работала воспитателем детского сада.

В 1966 г. Борис Германович окончил среднюю школу № 13 с серебряной медалью. Вспоминая детские, юношеские и студенческие годы, Борис Германович всегда с благодарностью подчеркивает, что во многом его социальный рост был предопределен стремлением родителей дать детям образование, несмотря на все сложности послевоенной жизни. Помимо этого, Борис Германович с гордостью говорит о том, что он принадлежит к особому поколению детей, рожденных после войны, детей, которые, несмотря ни на что, обладали высокими стремлениями и, как правило, достигали их. Выпускники 1966 г. школы № 13 в дальнейшем стали докторами наук (5 человек), кандидатами наук в различных областях (более 10 человек), один стал режиссером, несколько человек стали актерами. 4 выпускника посвятили себя медицине, в т. ч. двое заведовали кафедрами Уральского государственного медицинского университета (УГМУ). Говоря о годах обучения в институте, он вспоминал, что ему пришлось учиться в студенческой группе, в которой почти все студенты были золотыми медалистами средних школ. Интеллектуальный уровень группы был настолько высок, что было недопустимо ему не соответствовать.

После окончания средней школы в 1966 г. Борис Германович поступил на лечебно-профилактический факультет Свердловского государственного медицинского института (ныне — УГМУ).

В 1968 г. он стал заниматься научной работой в студенческом научном кружке при кафедре патологической физиологии и остался верен патологической физиологии навсегда, даже тогда, когда работал в других учреждениях и на других должностях.

После окончания института, с 1972 по 1974 гг. он обучался в аспирантуре при кафедре патологической физиологии. После досрочной защиты кандидатской диссертации на тему «О лейкопоэтических и лейкоингибирующих свойствах сыворотки крови при инфаркте миокарда» [1] начал работать сначала ассистентом (1974—1978 гг.), потом доцентом кафедры (1978—1987 гг.).

После окончания аспирантуры Борис Германович продолжил активно заниматься научной деятельностью и в 1985 г. защитил докторскую диссертацию «Механизмы повреждения и компенсации системы гемопоеза в условиях воздействия на организм экстремальных факторов» [2]. В 1986 г. стал профессором кафедры (звание было присвоено в 1987 г.). В 1985—1990 гг. был научным руководителем студенческого научного общества института.

В 1994 г. он был избран заведующим кафедрой нормальной физиологии Уральской государственной медицинской академии (ныне — УГМУ).

В этом же году он стал деканом вновь организованного общемедицинского факультета. В 1994—1999 гг. — проректор по учебной работе академии. С 1996 по 2016 гг. — по совместительству избран заведующим кафедрой физиологии человека и животных Уральского государственного университета имени А. М. Горького (в настоящее время Уральский федеральный университет имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина).

В 2001 г. перешел на работу в Екатеринбургский филиал Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук (УрО РАН), преобразованный в 2003 г. в Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, на должность заведующего лабораторией иммунофизиологии. С 2003 по 2017 гг. был заместителем директора института по научной работе.

С 2005 г. — заведующий лабораторией Института медицинских клеточных технологий (Екатеринбург). В 2008 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 2016 г. — избран членом-корреспондентом РАН. С 2017 г. он главный научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

В 2017 г. Борис Германович вернулся на кафедру патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета в качестве профессора [3].

С 2004 г. — член редакционной коллегии, а с 2008 г. — заместитель главного редактора журнала «Вестник Уральской медицинской академической науки». Член редакционной коллегии журнала «Человек. Спорт. Медицина».

С 2006 г. член правления Российского физиологического общества имени И. П. Павлова (председатель Екатеринбургского отделения). С 2014 г. — заместитель председателя Объединенного ученого совета УрО РАН по медицинским наукам, с 2015 г. — член Объединенного ученого совета УрО РАН по междисциплинарным проблемам, член научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии Проблемной комиссии «Физиология висцеральных систем», эксперт научно-технической сферы Республиканского исследовательского научно-консультационного центра экспертизы Министерства образования и науки Российской Федерации.

Борис Германович — академик Международной академии экологической безопасности (МАНЭБ) и Академии естественных наук РФ.

Основные научные интересы Бориса Германовича Юшкова связаны с изучением регуляции кроветворения и разработкой концепции иммунологической регуляции физиологических функций. Он является одним из талантливых продолжателей научных школ академика Александра Александровича Богомольца и профессора Якова Герасимовича Ужанского.

Научная деятельность Бориса Германовича началась с изучения гемопоэтинов — лейкопоэтинов, тромбоцитопоэтинов — это были одни из первых

работ, из которых выросло учение о цитокинах. Исследования влияния цитотоксических сывороток на регенерацию и функции различных органов (сердца, печени, почек, кроветворной и иммунной систем) закладывали основы концепции иммунологической регуляции физиологических функций в норме и при патологии. В настоящее время Борис Германович совместно с академиками В. А. Черешневым и Е. А. Корневой развивает новые научные направления — иммунофизиологию и иммунопатофизиологию [4—6].

Одновременно со R. Schofield (1978) в статье «Гипотеза местной регуляции кроветворения» Борис Германович сформулировал ключевые положения концепции «ниши стволовой клетки». Последующее изучение морфологических и биохимических основ ниши в норме и при экстремальных воздействиях на организм привели к заключению, что нарушение взаимоотношения микроокружения и стволовых клеток лежит в основе ряда заболеваний, в частности анемий.

Б. Г. Юшковым установлены филогенетические закономерности становления гетерогенной системы гемоглобина, показано, что отдельные фракции гемоглобина отличаются не только по физико-химическим свойствам, но и по своему участию в механизмах адаптации организма к действию экстремальных факторов. Сформулирована гипотеза о наличии двух путей образования эритроидных клеток: основного, доминирующего и «аварийного», или «резервного». Соотношение между ними меняется в онтогенезе и при экстремальных воздействиях на организм.

Выявлены закономерности реакции мегакариоцитарного ростка и тромбоцитопоэза при экстремальных состояниях и патологии сердечно-сосудистой системы. Им показана роль исходного соотношения между различными звеньями системы гемостаза в реакциях последней на экстремальные воздействия, в т. ч. операционную травму, выявлены два типа тромбоцитов по реактивности.

Особое внимание Борис Германович уделяет проблеме нормы в физиологии и патологии, роли исходного состояния организма, морфологической и функциональной неоднородности тканей, значения этого в адаптации и развитии патологического процесса. На основании исследований механизмов регенерации тканей им была сформулирована концепция тканевого гомеостаза и механизмов его поддержания в норме и восстановления при патологии.

Однако научные интересы Бориса Германовича распространяются далеко за пределы гематологии. В работах по изучению адаптации системы «мать — плод» к экстремальным воздействиям на организм им было показано, что при замедлении роста последа уменьшается потребление кислорода клетками ворсин хориона, и, как следствие, формируются условия для большей его отдачи плоду. Можно признать самостоятельным научным направлением экспериментальное изучение эпилепсии, механизмов латерализации эмо-

ций и речеобразования. Теоретически обоснованы и разработаны методы получения аутопротезов для пластики различных тканей. Показаны новые стороны терапевтических эффектов ряда препаратов (дентозар, бацилакт, тамерит). В исследованиях, посвященных изучению биологических эффектов функциональных наночастиц со структурой «магнитная ядро — углеродная оболочка», показана их способность к проникновению не только через клеточную мембрану, но и внутрь ядра клетки, что сопровождается деструктивными изменениями сначала в клетках, а в дальнейшем — в органе и активацией компенсаторно-приспособительных механизмов. При этом было показано, что в элиминации наночастиц из организма ведущую роль играет система фагоцитирующих мононуклеаров, а это ставит вопрос об особой уязвимости иммунной системы к действию наночастиц.

Борис Германович является автором более 500 научных работ, из них 19 монографий и 13 авторских свидетельств и патентов, соавтором 12 учебников и 10 учебных пособий по физиологии и патофизиологии [7—11]. Им подготовлено 4 доктора и 22 кандидата наук.

Многогранные заслуги Бориса Германович перед российской наукой были высоко оценены на самых разных уровнях. Б. Г. Юшков — заслуженный деятель науки Российской Федерации (2008), лауреат Премии Правительства Российской Федерации в области образования (2012), награжден медалью к Ордену за заслуги перед Отечеством II степени (2021), лауреат премии имени В. В. Парина Академии медицинских наук (2008), премии имени В. В. Парина УрО РАН (2003), премии Уральского отделения Российской академии образования (2003), дважды лауреат премии имени Татищева и де Геннина (2005, 2021), дважды награжден неправительственным экологическим фондом имени В. Н. Вернадского нагрудным знаком «Орден имени В. Н. Вернадского» (2014, 2017), награжден памятной медалью «За заслуги. 100 лет Уральскому федеральному университету» (2020).

К этому необходимо добавить, что, несмотря на большое количество высоких должностей, различных регалий, Борис Германович остается простым, общительным человеком, обладающим тонким юмором, знающим большое количество занимательных историй о выдающихся людях нашей страны. Он любит театр, кино, много читает художественную литературу, живо интересуется всем происходящим в мире. Наконец, он, как и в молодости, влюблен в свое дело и свято верит в выдающиеся возможности науки. По-прежнему основным жизненным кредо Бориса Германовича, как и в молодости, является стремление учиться, несмотря на то что он всю жизнь был педагогом и наставником молодежи.

Научные сотрудники и преподаватели Уральского государственного медицинского университета, коллектив кафедры патологической физиологии и редакция журнала искренне поздравляют Бориса Германовича Юшкова со знаменательным юбилеем. Желаем ему крепкого здоровья, дальнейших

творческих успехов и долгих лет продуктивного служения науке и патофизиологии, новых научных достижений и талантливых учеников.

Список источников

1. Юшков Б. Г. О лейкопоэтических и лейкоингибирующих свойствах сыворотки крови при инфаркте миокарда : дис. ... канд. мед. Свердловск, 1974. 180 с.
2. Юшков Б. Г. Механизмы повреждения и компенсации системы гемопоза в условиях воздействия на организм экстремальных факторов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1984. 22 с.
3. Ковтун О. П., Юшков Б. Г., Осипенко А. В. Уральская школа патофизиологов. История становления и развития. Екатеринбург : ИИЦ «Знак качества», 2022. 170 с.
4. Тучные клетки. Физиология и патофизиология / Б. Г. Юшков, В. А. Черешнев, В. Г. Климин, О. С. Арташян. М. : Медицина, 2011. 240 с.
5. Черешнев В. А., Юшков Б. Г. Патофизиология : учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Центр стратег. партнерства, 2014. 836 с.
6. Юшков Б. Г., Корнева Е. А., Черешнев В. А. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. Екатеринбург : Урал. отд-ние РАН, 2021. 864 с.
7. Юшков Б. Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 4. С. 94–105. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-94-105>.
8. Структурный гомеостаз / Б. Г. Юшков, В. Г. Климин, А. Е. Ткаченко, Е. А. Дугина. М. : Комментарий, 2019. 200 с.
9. Студенческие исследования в медицине и их вклад в мировую науку / Б. Г. Юшков, Н. М. Скоромец, К. А. Асеева, Ю. В. Маркова // Вестник Урал. гос. мед. ун-та. 2021. № 3 (54). С. 69–73.
10. Тучные клетки миокарда и адаптация сердца к физической нагрузке / О. С. Арташян, Ю. С. Храмцова, Н. В. Тюменцева [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. 2021. Т. 21, № 2. С. 34–41. URL: <https://hsm.susu.ru/hsm/ru/article/view/1386>.
11. Тромбоцитопоз / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, В. Г. Климин, Е. В. Буторина. М. : Медицина, 2007. 272 с.

Сведения об авторах

Дмитрий Юрьевич Гребнев — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: dr-grebnev77@mail.ru.

Артур Васильевич Осипенко — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: osipenko.profesor@gmail.com.

Михаил Владимирович Попугайло — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: pathophis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Information about the authors

Dmitry Yu. Grebnev — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: dr-grebnev77@mail.ru.

Artur V. Osipenko — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: osipenko.profesor@gmail.com.

Mikhail V. Popugaylo — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of Department of Pathologicalphysiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: pathophis@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4820-5964>.

Научное сетевое издание

Вестник УГМУ

Научно-практический журнал

2022. № 3–4 (58)

Учредитель

Уральский государственный медицинский университет
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Издатель

Уральский государственный медицинский университета
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 310
Тел.: + 7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru
<https://usma.ru/nauka-ugmu/rio-ugmu/vestnik/>

Корректурa К. А. Поташев
Верстка Е. В. Ровнушкиной

Дата выхода в свет 20.12.2022. Формат 70×100 1/16.
Уч.-изд. л. 6,9. Объем данных 7,00 Мб.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ЭЛ № ФС 77-79674 от 27 ноября 2020 г.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции
в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ от 29.12.2010 г. № 436-ФЗ
как содержащий научную информацию

Scientific Network Edition

Bulletin of USMU

Scientific and Practical Journal

2022. № 3–4 (58)

Founder

Ural State Medical University
3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia

Publisher

Ural State Medical University
Room 310, 3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia
Phone.: + 7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru
<https://usma.ru/nauka-ugmu/rio-ugmu/vestnik/>

Proofreading Konstantin Potashev
Layout designer Ekaterina Ravnushkina

Mass Media Registration Certificate
EL FS77-79674 as of November 27, 2020

The Journal is not marked with the Sign of Information Products
in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation
No 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information

