



12+

# **Непрерывное медицинское образование и наука**

Научно-методический  
рецензируемый  
журнал

**Том 19, № 1/2024**

ISSN 2412-5741



# Непрерывное медицинское образование и наука

12+

Научно-методический рецензируемый журнал

Том 19, № 1/2024

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

«Непрерывное  
медицинское образование  
и наука» —  
научно-методический  
рецензируемый журнал

Основан в 2003 году

Периодичность: 4 раза в год

## Учредитель и издатель

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Южно-Уральский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(адрес: 454092, г. Челябинск,  
ул. Воровского, 64)

Журнал зарегистрирован в Управлении  
Федеральной службы по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
по Челябинской области  
(свидетельство ПИ № ТУ74-01274  
от 18 августа 2016 года)

Тираж 100 экз.

## Адрес редакции:

454092, г. Челябинск,  
ул. Воровского, 64, каб. 216  
Тел. +7 351 232-73-71  
e-mail: pgmedes@chelsma.ru  
www.chelsma.ru

Любое использование материалов,  
опубликованных в журнале,  
без ссылки на издание запрещено

Оригинал-макет, дизайн:  
А. В. Черников

Распространяется бесплатно

ISSN 2412-5741

## Главный редактор

Алексей Анатольевич Фокин (Челябинск)

## Заместитель главного редактора

Марина Геннадьевна Москвичева (Челябинск)

## Ответственный секретарь

Инесса Валерьевна Девальд (Челябинск)

## Научный редактор

Елена Александровна Григоричева (Челябинск)

## Редакционный совет

Илья Анатольевич Волчегорский (Челябинск)  
Александр Геннадьевич Мирошниченко (Челябинск)  
Михаил Владимирович Осиков (Челябинск)  
Лариса Федоровна Телешева (Челябинск)

## Члены редакционной коллегии:

Антонов Владимир Николаевич (Челябинск)  
Ануфриева Светлана Сергеевна (Челябинск)  
Брынза Наталья Семеновна (Тюмень)  
Важенин Андрей Владимирович (Челябинск)  
Долгушина Анастасия Ильинична (Челябинск)  
Долгушина Валентина Федоровна (Челябинск)  
Доможирова Алла Сергеевна (Москва)  
Игнатова Галина Львовна (Челябинск)  
Казачкова Элла Алексеевна (Челябинск)  
Карпенко Андрей Анатольевич (Новосибирск)  
Ладейщиков Вячеслав Михайлович (Пермь)  
Наркевич Артём Николаевич (Омск)  
Плечев Владимир Вячеславович (Уфа)  
Ростовцев Дмитрий Михайлович (Челябинск)  
Сергийко Сергей Владимирович (Челябинск)  
Синегазова Альбина Владимировна (Казань)  
Сюндюкова Елена Геннадьевна (Челябинск)  
Шарафутдинова Назира Хамзиновна (Уфа)

Правила оформления статей для публикации в журнале утверждаются и изменяются редакционной коллегией в соответствии с требованиями ВАК для периодики, включенной в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий.

С полным текстом правил вы можете ознакомиться на сайте журнала **[cmedas.elpub.ru/jour](http://cmedas.elpub.ru/jour)**  
Технические требования и советы авторам по подготовке материалов для отправки в редакцию вы найдете на стр. 44 этого номера.

Статьи и сопроводительные материалы высылаются на электронную почту ответственного секретаря журнала **[eaigrigicheva@gmail.com](mailto:eaigrigicheva@gmail.com)**.

Номер подписан в печать по графику 20.05.2024. Дата выхода 30.05.2024.

Отпечатан в типографии ИП Шарифулин Р. Г. (454080, г. Челябинск, ул. Энтузиастов, 25а).

| Сосудистая хирургия                                                                                                                                             |    | Vascular surgery                                                                                                                                                       |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Память об учителе                                                                                                                                               | 3  | Memory of the teacher                                                                                                                                                  |  |
| Вачёв А. Н.                                                                                                                                                     |    | Vachev A. N.                                                                                                                                                           |  |
| Онкология, лучевая терапия                                                                                                                                      |    | Oncology, radiation therapy                                                                                                                                            |  |
| Проблема фармакологической коррекции нарушений<br>аффективного статуса и снижения качества жизни<br>при онкогинекологических заболеваниях<br>(обзор литературы) | 7  | The problem of pharmacological correction of affective<br>status disorders and decreased quality of life<br>in oncogynecological diseases<br>(literature review)       |  |
| Алексеева А. П.                                                                                                                                                 |    | Alekseeva A. P.                                                                                                                                                        |  |
| Психологические факторы выживаемости и течения<br>болезни у женщин с раком молочной железы:<br>результаты лонгитюдного исследования                             | 23 | Psychological factors of survival and course of disease<br>in women with breast cancer:<br>results of a longitudinal study                                             |  |
| Пономарева И. В., Пахомова Я. Н.,<br>Сергиенко Е. А., Кузнецова А. И.                                                                                           |    | Ponomareva I. V., Pakhomova Ya. N.,<br>Sergienko E. A., Kuznetsova A. I.                                                                                               |  |
| Акушерство и гинекология                                                                                                                                        |    | Obstetrics and gynecology                                                                                                                                              |  |
| Процессы апоптоза и гипоксии в плацентах<br>у беременных женщин при COVID-19<br>и критическом поражении лёгких                                                  | 28 | Apoptosis and hypoxia processes in placentas<br>of pregnant women with COVID-19<br>and critical lung injury                                                            |  |
| Воропаева Е. Е., Хайдукова Ю. В., Холопова А. Ю.,<br>Алиева А. А., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л.                                                              |    | Voropaeva E. E., Hajdukova Yu. V., Holopova A. Yu.,<br>Alieva A. A., Kazachkova E. A., Kazachkov E. L.                                                                 |  |
| Внутренние болезни                                                                                                                                              |    | Internal medicine                                                                                                                                                      |  |
| Причины частых рецидивов фибрилляции предсер-<br>дий у женщин трудоспособного возраста                                                                          | 34 | Causes of frequent relapses of atrial fibrillation<br>in women of working age                                                                                          |  |
| Андриянов М. Т., Ильичева О. Е.                                                                                                                                 |    | Andriyanov M. T., Ilyicheva O. E.                                                                                                                                      |  |
| Подготовка кадров                                                                                                                                               |    | Personnel training                                                                                                                                                     |  |
| Роль элективной дисциплины в формировании<br>профессиональных компетенций у обучающихся<br>по специальности «Фармация» на кафедре<br>патофизиологии             | 41 | The role of elective discipline in the formation<br>of professional competencies among students in the<br>specialty "Pharmacy" at the Department<br>of Pathophysiology |  |
| Ильиных М. А., Воргова Л. В.,<br>Бойко М. С., Осиков М. В.                                                                                                      |    | Ilinykh M. A., Vorgova L. V.,<br>Boyko M. S., Osikov M. V.                                                                                                             |  |
| Справочный раздел                                                                                                                                               |    | Reference section                                                                                                                                                      |  |
| В помощь авторам статей                                                                                                                                         | 44 | Help to the paper authors                                                                                                                                              |  |

УДК 617-089

## Память об учителе

А. Н. Вачёв

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

## Memory of the teacher

A. N. Vachev

Samara State Medical University, Samara, Russia

В 2023 году исполнилось 100 лет со дня рождения Советского-Российского хирурга РАТНЕРА ГЕОРГИЯ ЛЬВОВИЧА, основателя крупной отечественной школы хирургии.

Жизнь Георгия Львовича для его коллег, друзей, пациентов всегда являлась примером мужества, чести, достоинства как в общечеловеческом, так и в профессиональном плане.

Он родился в Екатеринбурге в семье врача 1-го сентября 1923 года.

Его юность пришлась на годы Великой Отечественной войны.

**На фронт Георгий Львович уходит добровольцем** после окончания 1-го курса Горного института. После ускоренной подготовки он получает военную

специальность артиллериста и участвует на передовых позициях в действующей армии — был командиром взвода артиллерийской разведки. Четырежды был ранен, трижды возвращался в строй, а после последнего, самого серьёзного ранения, которое он получил при участии в Висло-Одерской операции, был демобилизован.

Военные заслуги Г. Л. Ратнера отмечены двумя орденами Боевого Красного Знамени, орденами Отечественной войны 2 и 3 степеней и 7 медалями.

Георгий Львович, как и многие фронтовики, не любил рассказывать о войне. Отвечая на вопросы об этом периоде жизни он часто повторял: «Нашему поколению «досталось»... Самое плохое то, что огромное число талантливых людей погибло, так и не успев себя реализовать...»



Профессор Георгий Львович Ратнер



Ратнер Г. Л.. Выпускник артиллерийского училища

С войны он возвращается с тяжелейшим ранением плечевого сплетения и практически недееспособной правой рукой. Он поступает в Свердловский медицинский институт и в 1949 г. С отличием его заканчивает. Он был волевым человеком и за время обучения в медицинском институте путём постоянных тренировок ему удаётся практически полностью разработать руку.

По окончании института он проходит клиническую ординатуру под руководством профессора А. Т. Лидского и после этого на три года уезжает в Комсомольск-на-Амуре, где работает в качестве заведующего хирургическим отделением.

В 1954-1962 гг. он ассистент, а затем доцент хирургической кафедры в Челябинском медицинском институте. Здесь

он увлекается новыми в те времена направлениями: торакальной и сердечно-сосудистой хирургией, организует первое на Урале специализированное отделение торакальной хирургии и отделение экстренной хирургии сосудов.

В 1962 году **Георгий Львович Ратнер** избирается по конкурсу заведующим кафедрой факультетской хирургии Куйбышевского медицинского института, которую он возглавлял в течение 39 лет.

Тогда ещё молодой доктор медицинских наук принял богатое наследие кафедры, которой до него заведовали профессоры А. Г. Бржозовский и С. Л. Либов. При этом он привёз с собой и множество новых идей, и прежде всего сосудистую хирургию. Ведущие научные направления клиники за годы работы Георгия Львовича были весьма разнообразны – кардиохирургия (аритмии, пороки сердца), экстренная и плановая хирургия сосудов (острая сосудистая непроходимость, симптоматические гипертензии, аневризмы аорты, хроническая критическая ишемия конечностей), ГБО-терапия, торакальная хирургия (хирургия лёгких, плевры, хирургия пищевода), общая хирургия (хирургическое лечение гастродуоденальных язв, кишечной непроходимости, желчно-каменной болезни, перитонита).

Под руководством Г. Л. Ратнера в клинике факультетской хирургии открываются новые отделения сосудистой хирургии, организуется работа по экстренной хирургии сосудов, первое в стране отделение гиперболической оксигенации, одно из первых в стране самостоятельное отделение анестезиологии-реанимации.

Под руководством Г. Л. Ратнера разрабатывается и запускается в серийное производство аппарат ГБО-терапии.

Несмотря на многие нововведения, которые были осуществлены впервые, Георгий Львович не спешит с публикациями. Вот как он пишет в одной из своих мо-



Челябинск, 1961 год (слева в 1 ряду Ратнер Г. Л., Фокин А. А.)



нографий: «Ещё не кончился период увлечения ГБО-терапией и не начался период разочарования, которые всегда предшествуют периоду рационального использования метода... Мы решили удержаться от соблазна «предварительных сообщений»... пока не накопим достаточно большого количества наблюдений....».

Монография «Лечение кислородом под повышенным давлением», изданная в издательстве Медицина (Москва) признаётся лучшей за 1972 год по медицине, а сам Георгий Львович сегодня заслуженно, наряду с профессором Бурема (Нидерланды) считается родоначальником метода ГБО-терапии.

Впервые в Самаре именно в клинике факультетской хирургии под его руководством зарождается эндоскопия.

Всего за годы заведования кафедрой и клиникой факультетской хирургии Г. Л. Ратнером было защищено свыше 40 свидетельств на изобретения, написано 11 научных монографий им лично и ещё 11 коллективных монографий, вышедших под его редакцией. Среди наиболее известных монографий такие, как «Протезирование пищевода» (1968), «Практическая анестезиология» (1968), «Заболевания кровеносных сосудов» (1969), «Восстановительная хирургия аорты и магистральных сосудов», «Хирургия сосудов», «Хирургия сердца» (1971), «Хирургическое лечение симптома-

тических гипертоний» (1973), «Ожоги пищевода и их последствия» (1982).

Научно-педагогическая школа Г. Л. Ратнера насчитывает более 120 человек. За 39 лет руководства кафедрой Георгия Львовича было защищено 33 докторских и 92 кандидатских диссертаций.

Учениками профессора являются академик РАН **Игорь Николаевич Денисов**, академик РАН **Юрий Владимирович Белов**, профессор **Виктор Петрович Поляков**, профессор **Владимир Николаевич Чернышев**, профессор **Владимир Иванович Белоконов**, профессор **Валентина Дмитриевна Иванова**, профессор **Рудольф Александрович Галкин**, профессор **Эдуард Константинович Емельянов**, профессор **Юрий Маркович Зигмантович**, профессор **Владимир Константинович Август**, профессор **Валентина Ивановна Варгузина**, профессор **Алексей Николаевич Вачёв** и многие другие.

При подготовке своих учеников Георгий Львович был принципиален и требователен. Но немалые требования он предъявлял прежде всего к себе. Вот, в частности, как он видел научного лидера: «...ученый должен обладать определенными качествами, без которых создать школу невозможно. Прежде всего, он должен быть способен генерировать оригинальные



Профессор Георгий Львович Ратнер (2000 год)

*идеи... Во-вторых, ему необходимо иметь собственную теоретическую концепцию, которая позволяла бы давать научное обоснование, толкование каждому наблюдаемому факту или явлению.... Наконец, глава школы должен иметь абсолютный авторитет среди своих учеников, зиждущийся на его порядочности, принципиальности, смелости и справедливости, широкой эрудиции, научной щедрости, колоссальной работоспособности, ровности и стойкости характера, интеллигентности, высокой общей культуре, оптимизме и нормальной оценке юмора.*

Георгий Львович был человек поразительно широкой эрудиции и литературного таланта. Он является автором 10 научно-популярных книг, которые востребованы и в настоящее время. Это такие, как «Советы молодому хирургу», «Как работать над медицинской диссертацией», «Искусство публичного выступления». Говоря о заведующем хирургической кафедрой, он неизменно отстаивал позицию, что прежде всего это должен быть профессионал. Именно поэтому одна из его монографий называется «Моя профессия хирург – заведующий кафедрой».

Интересы Георгия Львовича никогда не ограничивались только медициной. Он был человек поразительно широкой эрудиции, оригинального творческого мышления, разносторонних интересов, всегда находился в вечном поиске и познании. Его известные книги «Как выйти живым из больницы», «Как продлить молодость» читаются с особым интересом, так как люди различного возраста находят в них ответы на многие актуальные вопросы современности.

Работа Г. Л. Ратнера как человека и хирурга заслужила и международное признание. Он являлся Почетным членом Шведского Королевского общества «Аорта», Почетным профессором Осацкого университета. Его автобиография была включена в книгу «500 влиятельных мировых лидеров» за профессиональные достижения. Г. Л. Ратнер был награжден Большой серебряной медалью Кембриджа и являлся Лауреатом международной награды «Золотой академический Оскар» – за неоценимый вклад в науку и прогресс человечества, он был удостоен Американской медали Чести – за преданность профессиональному делу. Одна из улиц города Самары носит его имя.

#### Сведения об авторе

**Вачев Алексей Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России  
Адрес: г. Самара, пр. Карла Маркса, 165б; тел. +7(846)7349101, электронная почта [info@samsmu.ru](mailto:info@samsmu.ru)

УДК 616-006.6 + 615.036.8

## Проблема фармакологической коррекции нарушений аффективного статуса и снижения качества жизни при онкогинекологических заболеваниях (обзор литературы)

А. П. Алексеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

## The problem of pharmacological correction of affective status disorders and decreased quality of life in oncogynecological diseases (literature review)

A. P. Alekseeva

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Аннотация. Введение.** В связи с интенсивным прогрессом методов лечения злокачественных новообразований на современном этапе изучение качества жизни становится одним из приоритетных направлений в онкологии. **Цель исследования:** оценить актуальность проблемы аффективных нарушений в процессе терапии онкогинекологических пациенток и ассоциированного с ними снижения качества жизни, выделить и проанализировать основные методы их коррекции. **Материалы и методы.** В этом исследовании поиск в базах данных PubMed, Google Scholar проводился с использованием пар ключевых слов «качество жизни – онкология», «качество жизни – рак эндометрия», «качество жизни – лучевая терапия», «лучевая терапия – депрессия», «3-оксипиридин – онкология» для статей, опубликованных с 2017 по 2022 год на русском и английском языках. Временной интервал был расширен для группы «3-оксипиридин – онкология», так как большая часть экспериментальных исследований проводилась до 2017 года, но сохраняет свою актуальность на настоящий момент. Всего было найдено 2380500 статей. Дальнейшие статьи были идентифицированы вручную через списки ссылок статей. **Результаты.** Коморбидная депрессия является общеонкологической проблемой, характерной не только для больных раком тела матки. Известно, что нарушения аффективного статуса на фоне различных злокачественных новообразований (ЗНО) существенно снижают приверженность пациентов к лечению, негативно отражаются на течении онкологических заболеваний и ухудшают прогноз для жизни пациентов. Важным аспектом данной проблемы следует считать негативное влияние депрессии на качество жизни онкобольных. **Заключение.** Психотропные препараты традиционно используются для лечения тревоги и депрессии у онкологических больных. Неблагоприятный профиль переносимости классической фармакотерапии аффективных расстройств существенно ограничивают возможность ее широкого применения в онкогинекологической практике. В связи с этим актуальной становится проблема поиска альтернативных способов нормализации аффективного статуса онкологических больных. Одним из возможных вариантов является курсовое применение отечественных производных 3-оксипиридина.

**Ключевые слова:** онкология; лучевая терапия; качество жизни; депрессия; рак эндометрия.

**Abstract. Introduction.** Due to the intensive progress in the treatment of malignant neoplasms at the present stage, the study of the quality of life is becoming one of the priorities in oncology. **The aim** of the study is to assess the relevance of the problem of affective disorders in the treatment of oncogynecological patients and the associated decline in quality of life, to identify and analyze the main methods of their correction. **Materials and methods.** In this study, a search in the PubMed, Google Scholar databases was conducted using pairs of keywords "quality of life – oncology", "quality of life – endometrial cancer", "quality of life – radiation therapy", "radiation therapy – depression", "3-oxypyridine – oncology" for articles published since 2017 until 2022 in Russian and English. The time interval was extended for the group "3-oxypyridine – oncology", since most of the experimental studies were conducted before 2017, but remains relevant at the moment. A total of 2,380,500 articles were found. Further articles were identified manually through the article reference lists. **Results.** Comorbid depression is a general oncological problem, characteristic not only for patients with cancer of the uterine body. It is known that affective status disorders against the background of various malignant tumors significantly reduce patients' adherence to treatment, negatively affect the course of oncological diseases and worsen the prognosis for patients' lives. An important aspect of this problem should be considered the negative impact of depression on the quality of life of cancer patients. **Conclusion.** Psychotropic drugs are traditionally used to treat anxiety and depression in cancer patients. The unfavorable tolerance profile of classical pharmacotherapy of affective disorders significantly limits the possibility of its wide application in oncogynecological practice. In this regard, the problem of finding alternative ways to normalize the affective status of cancer patients becomes urgent. One of the possible options is the course use of domestic derivatives of 3-oxypyridine.

**Keywords:** oncology; radiation therapy; quality of life; depression; endometrial cancer.



**Введение.** По данным интерактивной веб-платформы GLOBOCAN 2020 Международного агентства по изучению рака в 2020 году во всем мире было зарегистрировано 19,3 миллиона новых случаев рака и почти 10,0 миллионов смертей от рака. Ожидается, что глобальное бремя рака составит 28,4 миллиона случаев в 2040 г., что на 47% больше, чем в 2020 г. При этом ожидается более выраженное увеличение заболеваемости ЗНО в странах с переходной экономикой (с 64% до 95%) по сравнению с переходными странами (с 32% до 56%). Это связано с прогнозируемыми демографическими изменениями, хотя ситуация может еще больше усугубляться из-за усиления факторов риска, связанных с глобализацией и ростом экономики [1].

На сегодняшний день злокачественные новообразования входят в перечень социально-значимых заболеваний: показатели их распространенности, инвалидизации и смертности населения находятся на высоком уровне в большинстве стран мира. В структуре онкологической патологии около 40% приходится на опухоли репродуктивной системы [2]. В 2020 году во всем мире было зарегистрировано 417 367 новых случаев заболевания, которые привели к 97 370 смертям от рака эндометрия (РЭ) [1]. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки (ЗНТМ) со временем увеличивались, особенно в странах с быстрым социально-экономическим переходом. Ожидается, что к 2040 г. смертность вследствие ЗНТМ вырастет более чем вдвое. Наиболее низкий уровень смертности вследствие ЗНТМ отмечается в Центральной и Южной Азии, максимальный — в Африке [3].

Рак молочной железы и гинекологический рак являются наиболее распространенными онкологическими патологиями среди женщин Российской Федерации [4]. В структуре злокачественных опухолей репродуктивной системы доля РЭ достигает 7,1%, занимая второе место после рака молочной железы [5].

В 2018 г. в Российской Федерации было выявлено 26 948 случаев заболевания злокачественными новообразованиями тела матки. Прирост данного показателя за 20 лет составил 87,8%, средний темп прироста — около 3% в год. Наиболее часто данная онкологическая патология встречается в возрастной группе женщин 65 – 69 лет. ЗНТМ занимают 9-е место (5,0%) в структуре причин онкологической смертности женщин [6]. В 2018 г. от ЗНО тела матки в России умерли 6897 женщин.

Ранее считалось, что РЭ преимущественно встречается в пре- и постменопаузе. Однако в настоящий момент статистические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость РЭ женщин до 29 лет увеличилась на 48%. Данная динамика является негативной, так как касается женщин трудоспособной и наиболее социально активной возрастной группы. Установлено, что среди всех пациенток эндометриоидная аденокарцинома с высокой и умеренной степенью дифференциации является наиболее распространенным гистологическим типом опухоли. Показано, что частота неблагоприятных гистологических типов РЭ нарастает по мере увеличения возраста больных [7].

Последние 5 лет характеризуются очевидным прорывом в области терапии рака тела матки (РТМ). Хирургическое лечение уже давно является основным методом лечения РЭ. В последние годы активно внедряются методы минимально инвазивной хирургии: стандартная и роботизированная лапароскопия. Выбор наиболее подходящего хирургического метода становится все более важным в связи с ростом частоты ожирения, и в том числе морбидного ожирения. Результаты многочисленных исследований показывают, что роботизированная хирургия и лапароскопия связаны с меньшим количеством послеоперационных осложнений, чем лапаротомия. Тем не менее, исследование Siesto G. и соавт., а также Corrado G. и соавт. демонстрируют отсутствие различий между влиянием трех основных хирургических подходов на 5-летнюю выживаемость больных РЭ [8-13].

На сегодняшний день нет проспективных исследований, демонстрирующих «пользу для выживания» при выполнении обширных лимфаденэктомий тазовых и аортальных лимфатических узлов. Популярность лимфатического картирования, безусловно, связана с полемикой вокруг роли оценки лимфатических узлов при карциноме эндометрия. Картирование сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) направлено на предотвращение осложнений и получение полезной информации для стадирования РЭ. Актуальным остается вопрос выбора оптимального индикатора. По последним данным лапароскопическая хирургия превосходит роботизированную хирургию с точки зрения общего обнаружения, но нет существенной разницы во времени интраоперационной идентификации СЛУ или времени диссекции СЛУ между лапароскопией и роботизированной хирургией. Главный вопрос заключается не в том, может ли лимфатическое картирование заменить стандартные шаблоны лимфаденэктомии (тазовой и аортальной), а скорее в том, какой подход связан с наиболее полезной информацией для выбора методов адъювантной терапии, снижающими риск послеоперационных осложнений и, в идеале, повышающими выживаемость пациенток [14-18].

Особого внимания заслуживают адъювантная лучевая терапия (ЛТ), выполняемая у больных РТМ после расширенной экстирпации матки с придатками. Это иллюстрируется продолжающимися исследованиями, направленными на алгоритмы выбора оптимальных режимов послеоперационной ЛТ малого таза. Установлено, что адъювантная лучевая терапия всего таза (WPRT) при наличии факторов риска способствует контролю над прогрессированием заболевания. Существует несколько методов, используемых для проведения адъювантной ЛТ у пациенток с РТМ: 3-D конформная лучевая терапия (3DCRT), излучение с модулированной интенсивностью (IMRT), ротационная терапия с объемной модуляцией (VMAT), методы спиральной томотерапии (HT). IMRT — метод, который позволяет наносить высокие дозы ЛТ на целевую область, защищая при этом окружающие ткани. В исследовании Та М. Н. и соавторов показано, что IMRT представля-

ется безопасным методом лечения рака эндометрия с тенденцией к снижению острой желудочно-кишечной токсичности [19-22]. Это преимущество было продемонстрировано и в исследовании Mundt и др., в то время как не было обнаружено различий между этими методиками в отношении осложнений со стороны мочеполовой системы [23]. Кроме того, исследование RTOG 0418, которое было первым многоцентровым исследованием фазы 2 по этой теме, также сообщил об эффективности и безопасности IMRT [24,25]. VMAT является усовершенствованной формой IMRT и все более широко применяется при гинекологических опухолях по исследованию Та М. Н. и соавторов [21].

Адьювантная ЛТ играет важную роль в снижении локорегионарных рецидивов при РТМ. Стандартное лечение состоит из ежедневного облучения в течение 5 недель, что может быть сложной задачей для пациентов и системы здравоохранения, особенно во время пандемии COVID. Leung E. W. и соавторы оценили острое лучевое повреждение мочевыводящих путей и кишечника после стереотаксического гиподифракционированного адьювантного облучения при РЭ. В результате был сделан вывод о том, что данный вариант ЛТ достаточно хорошо переносится при непродолжительном применении. Дальнейшее изучение этого вопроса требует более продолжительного наблюдения в рамках рандомизированных исследований [26].

Невзирая на интенсивное изучение химиолучевой и таргетной терапии ЗНО [27-29], в условиях реальной клинической практики дистанционная ЛТ остается преобладающим методом адьювантной терапии после хирургического лечения РТМ. В связи с этим отдельного внимания заслуживает анализ неблагоприятных побочных эффектов ЛТ с поиском патогенетически обоснованных путей их коррекции. В первую очередь это касается проблемы самооценки клинического состояния пациенток, которые в ряде случаев точнее врача оценивают динамику выраженности неспецифических симптомов (особенно при неблагоприятных исходах лечения) [30,31].

Не менее важной проблемой, связанной с оказанием помощи больным РТМ является длительный психологический дистресс, обусловленный ощущением витальной угрозы и осознанием известных ограничений профессиональной и/или социальной активности на фоне длительного лечения [32,33]. Тазовая лучевая терапия связана с риском долгосрочных императивных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, а также симптомов со стороны кишечника, таких как диарея и подтекание кала, а также снижения физического и ролевого функционирования [34]. Дополнительная психическая травма для женщин с онкогинекологической патологией связана с «феминным фактором», включая страх утраты женственности в связи с потерей органов, ее символизирующих, боязнь распада семьи, а у женщин репродуктивного возраста – страх утраты детородной функции [35]. Локализация опухоли в гормонозависимых и гормонопродуцирующих органах часто обуславливает развитие психоэндокринного

симптомокомплекса со специфическими клиническими проявлениями [36]. Вследствие этого, женщины с онкогинекологической патологией испытывают тяжелый эмоциональный дистресс.

**Материалы и методы.** В этом исследовании поиск в базах данных PubMed, Google Scholar проводился с использованием пар ключевых слов «качество жизни – онкология», «качество жизни – рак эндометрия», «качество жизни – лучевая терапия», «лучевая терапия – депрессия», «3-оксипиридин – онкология» для статей, опубликованных с 2017 по 2022 год на русском и английском языках. Временной интервал был расширен для группы «3-оксипиридин – онкология», так как большая часть экспериментальных исследований проводилась до 2017 года, но сохраняет свою актуальность на настоящий момент. Всего было найдено 2 380 500 статей. Дальнейшие статьи были идентифицированы вручную через списки ссылок статей.

**Цель исследования:** оценить актуальность проблемы аффективных нарушений в процессе терапии онкогинекологических пациенток и ассоциированного с ними снижения качества жизни, выделить и проанализировать основные методы их коррекции.

**Результаты.** Патологическое эмоциональное состояние пациентов влияет на течение заболевания на всех этапах, отягощая предоперационный период, нарушая послеоперационное восстановление функциональных нарушений, увеличивая риск послеоперационных осложнений [37]. Для онкогинекологических пациенток характерна склонность к соматизации психологических проблем. У пациенток с РЭ доминирует дисфорический компонент, наряду с тревожным (особенно на послеоперационном этапе) [32].

Недавнее исследование, проведенное в Германии, показало, что женщины с гинекологическим раком испытывали самый высокий уровень дистресса по сравнению с любым другим типом рака. Женщины с РЭ определили тревогу, сосредоточенность на выздоровлении и депрессию, в качестве трех основных приоритетных проблем в течение 3-месячного периоперационного периода [38].

Примечательно, что в исследованиях на этапе «после операции» пациентки испытывали больше страхов в отношении лечения (боязнь беспомощности, слабости, боли, инвалидности) – ожидание отрицательных последствий, ассоциированных с лечением, создавало дополнительное психоэмоциональное напряжение, проявляющееся также на соматическом уровне [39,40]. По данным B.Wang и соавторов частота послеоперационной тревоги и депрессии у пациенток с РЭ составила 15,55% и 32,77% соответственно [41].

Исследование, проведенное в Южной Корее J.Нео и др. продемонстрировало, что психические расстройства выявлены у 7% больных РЭ, перенесших гистерэктомию. Из этих пациенток наибольшую частоту встречаемости имела депрессия, за которой следовала тревога и нарушения адаптации. Общая частота психических расстройств достигла пика в течение 2 месяцев после гистерэктомии. Показатели заболеваемости депрессией были относительно высокими у молодых женщин, пе-

ренесших РЭ, в то время как коэффициент тревожности был выше в старших возрастных группах [42].

Из-за сопутствующих заболеваний и комбинированных схем лечения при других модальностях (например, химиотерапии) трудно оценить прямое влияние лучевой терапии на депрессию [43]. В то же время хорошо известен факт отсроченного влияния специальных методов лечения, в частности химиотерапии, на когнитивные функции (chemobrain, chemofog) [44,45]. Безотносительно конкретных причин нарушений аффективного статуса у больных ЗНО, выраженность депрессивной симптоматики связана с негативной самооценкой клинического состояния и снижением качества жизни. Данная закономерность была наглядно продемонстрирована у женщин, страдающих раком молочной железы [46-48].

В связи с изложенным проблема депрессии коморбидной ЗНО заслуживает отдельного рассмотрения. Депрессия — это сложное расстройство, которое наносит огромный урон индивидуальному здоровью. Механизмы, связанные с патогенезом депрессии, еще предстоит полностью понять, а современные методы лечения остаются неэффективными почти у 30–50% пациентов [49]. В исследовании Sannes T. S. и соавторов показано, что тревожные симптомы и депрессия не связаны с колебаниями уровня кортизола [50], хотя содержание этого гормона в крови традиционно рассматривается в качестве информативного лабораторного маркера меланхолической депрессии [51]. В последние годы особое внимание уделяется макрофагальной теории депрессии, согласно которой гиперактивная секреция цитокинов макрофагами M1 фенотипа вызывает нейроэндокринные нарушения, наблюдаемые у людей с депрессией. Это в полной мере относится и к клеткам микроглии, представляющей собой церебральную форму резидентных макрофагов [52]. При этом известно, что даже «асептические» стрессогенные воздействия, к которым относится выраженное психоэмоциональное напряжение, вызывают переход клеток микроглии из «антивоспалительного» фенотипа M2 в «провоспалительный» фенотип M1 [53,54]. Это сопровождается амeboподобными изменениями формы микроглиальных клеток, увеличением их чувствительности к разнообразным флогенным факторам с последующей интенсификацией секреции провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, вызывающих церебральное рекрутирование циркулирующих фагоцитов [55,56]. Таким образом, воздействие хронического стресса оказывает «провоспалительное» влияние как на морфологию, так и на чувствительность микроглии, а также на её секреторный репертуар. Это дает основание рассматривать депрессию в качестве «воспалительного заболевания», а микроглиоциты — в качестве центрального эффектора соответствующего нейровоспалительного процесса [57,58]. В совокупности вышеприведенные исследования показывают, что функция микроглии и рекрутирование периферических иммунных клеток играют активную роль в развитии стрессогенной депрессии и могут представлять привлекательную мишень для раз-

работки новых методов лечения антидепрессантами [59]. Для будущих исследований будет важно изучить молекулярные и клеточные основы депрессивного поведения у женщин в связи с тем, что депрессия в два раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, но ее исследования на животных в основном проводились на самцах [60,61].

Отдельного рассмотрения заслуживают нейромедиаторные механизмы развития депрессии и сопутствующей ей тревоги. Считается, что серотонин вместе с норадреналином и ГАМК является одним из трех основных нейротрансмиттеров, дисбаланс которых связан с тревогой. Пациенты, переживающие травматический стресс, имеют хронически низкий уровень серотонина и измененный уровень дофамина, что приводит к ангедонии, апатии, нарушению внимания [62]. Было показано, что стимуляция областей, прилегающих к черной субстанции, а также агонисты D2 рецепторов дофамина (DA) существенно снижают выраженность депрессивной симптоматики [63-65]. Вполне вероятно, что гипофункция мезокортикальных и мезолимбических дофаминергических путей может играть ключевую роль в развитии депрессии [66]. Это связано с известной ролью синаптической доступности DA в регуляции настроения, эмоций и/или когнитивных функций

В настоящее время мало что известно о долгосрочном риске депрессии у женщин, лечившихся от гинекологического рака. Тем не менее, в исследовании Horsboel T. A. и соавторов была обнаружена повышенная вероятность формирования показаний к применению антидепрессантов у женщин, получавших лечение по поводу гинекологического рака. Риск возникновения потребности в медикаментозной терапии депрессии сохраняется спустя годы после постановки диагноза ЗНО генитальной сферы у женщин [67].

Важно заметить, что ЗНО-ассоциированная депрессия связана с худшей выживаемостью больных. В исследованиях SMaRT Oncology-2 и SMaRT Oncology-3 обнаружено, что программа лечения «Уход за больными раком при депрессии» (DCPC) очень эффективна в улучшении качества жизни у пациентов с депрессией и раком, но не было получено доказательств значимого влияния такой терапии на продолжительность жизни. Несмотря на это, по мнению авторов исследования лечение депрессии остается важным из-за его положительного влияния на качество жизни [68]. Не исключено, что в дальнейшем более эффективное лечение ЗНО-ассоциированной депрессии может благоприятно отразиться на продолжительности жизни онкологических больных.

Необходимо заметить, что коморбидная депрессия является общепонимаемой проблемой. Известно, что нарушения аффективного статуса на фоне различных ЗНО существенно снижают приверженность пациентов к лечению, негативно отражаются на течении онкологических заболеваний и ухудшают прогноз для жизни пациентов [69]. Важным аспектом данной проблемы следует считать негативное влияние депрессии на качество жизни (КЖ) онкобольных [70].



Интенсивный прогресс подходов к диагностике и лечению онкологических заболеваний сформировал принципиально новые возможности для раннего выявления и эффективного лечения злокачественных новообразований [71-72]. Это привело к значительному улучшению прогноза для жизни даже у пациентов с III – IV стадиями опухолевого роста, которые еще несколько лет назад считались инкурабельными [73]. К сожалению, существенное пролонгирование жизни больных зачастую связано со значительным снижением её качества [74,75]. Данная закономерность во многом обусловлена длительным психологическим дистрессом, причиной которого являются неблагоприятные побочные эффекты антибластной терапии [76,77]. Подобная ситуация может привести к снижению комплаентности больных с последующим прогрессированием онкологического заболевания и ухудшением прогноза для жизни пациента. Для предотвращения такого развития событий рекомендуется поддержание «связанного со здоровьем качества жизни» (health-related quality of life (HRQoL)) на приемлемом для пациента уровне, о достижении которого судят по результатам унифицированной самооценки HRQoL [78,79].

Единого определения понятия КЖ не существует, однако Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дает следующее определение: «КЖ – восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры, в которой он живет, и по отношению к его целям, ожиданиям, стандартам и заботам». Более того, термин «КЖ, связанное со здоровьем» (HRQOL) часто описывается как «термин, относящийся к связанным со здоровьем аспектам КЖ, который обычно считается отражением влияния болезни и лечения на инвалидность и повседневное функционирование; также считается, что он отражает влияние воспринимаемого здоровья на способность человека жить полноценной жизнью». Таким образом HRQOL является мерой ценности предполагаемой продолжительности жизни с учетом нарушений, функциональных состояний, восприятий и возможностей, на которые влияют болезнь, травма и лечение [80].

Множество дефиниций КЖ – яркое свидетельство отсутствия единого подхода к формулировке этого понятия. Это связано с объемностью и многомерностью такого конструкта как HRQoL [81].

В 1985 году FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) рекомендовало включение оценки КЖ в клинические исследования в качестве основного или дополнительного критерия оценки результатов лечения онкологических больных. А в 1990 году на конференции ASCO (Американского Общества Клинической Онкологии) HRQoL названо вторым по важности критерием эффективности лечения больного после общей выживаемости, более значимым, чем «объективный» ответ на терапию по результатам врачебной оценки. Несмотря на это, целенаправленное поддержание КЖ на приемлемом для пациентов уровне нередко остается за пределами внимания практикующих онкологов [82].

Интерес к проблеме снижения КЖ у пациентов, страдающих различными заболеваниями, сформировался уже к середине XX века. Первые попытки медицинской интерпретации концепции КЖ были предприняты в работе профессора Колумбийского университета США D.A. Karnovsky. В 1947 году он опубликовал статью «Клиническая оценка химиотерапии при раке», где оценил влияния химиотерапии на физические аспекты КЖ неоперабельных онкологических больных. Таким образом, первыми пациентами, КЖ которых стало предметом изучения в медицине, были онкологические больные [83].

Систематический обзор исследований КЖ в медицине, выполненный Haraldstad K. и др. демонстрирует высокий интерес к проблеме HRQoL. Исследования КЖ носят международный характер, охватывают различные целевые группы и используют разные дизайны исследований и множество различных показателей КЖ. Тем не менее, в данном направлении можно выделить некоторые общие тенденции. Исследования КЖ проводились во всех частях мира, но больше всего статей опубликовано в странах Европы (лидируют Нидерланды, Германия и Испания), США, за ними следует Китай. В последнее время растет число аналогичных исследований в странах Азии, особенно в Южной Корее. Наиболее распространенной среди изучаемых групп по-прежнему, как и много лет назад, остаются пациенты с онкологическими заболеваниями [77].

Результат исследования КЖ онкологических пациентов Nayak M. G. и др. показал, что 82,3% больных раком находились в категории ниже среднего по показателю КЖ. На психологическое благополучие очень сильно повлияла депрессия (54,4% участников), а 98,3% пациентов не чувствовали себя комфортно при посещении общественных мероприятий. Было установлено, что тревога/депрессия влияют на все параметры КЖ [84].

Использование современных методов комбинированного лечения у пациенток с гинекологическим раком позволяет достичь удовлетворительных результатов в отношении частоты положительных клинических ответов, безрецидивной и общей выживаемости, а также снижения «токсичности» противоопухолевого лечения. В то же время нельзя забывать, что КЖ является небеспристрастным (субъективным) показателем восприятия пациентками степени собственного благополучия.

Комплексная оценка КЖ у пациенток с РЭ, выполненная Чуруксаевой О. Н. и др. показала, что пациентки имеют исходно более низкий уровень КЖ за счет социально-семейной, функциональной и эмоциональной сфер, что, вероятно, может быть обусловлено принадлежностью пациенток к пожилой или старческой возрастной группе, а также наличием ЗНО-коморбидной патологии. Наиболее существенное влияние на снижение показателей КЖ оказывает наличие у больных сахарного диабета и ожирения. Авторами исследования доказано, что пациентки, получившие комбинированное лечение (оперативное вмешательство и ЛТ) имели

более низкие показатели КЖ на всех этапах исследования в сравнении с перенесшими только оперативное лечение [85].

В исследовании Vaz A. F. и соавторов отмечена высокая частота «острой токсичности» ЛТ. По завершении лечения КЖ у больных гинекологическим раком постепенно улучшалось. Наихудшим HRQoL характеризовались женщины с признаками лучевого повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и хирургическим вмешательством в анамнезе [86].

Zandbergen N. и др. показали в своем исследовании, что у больных РЭ эмоциональное, социальное и ролевое функционирование улучшилось в течение 6 месяцев после первоначального лечения. Однако через 12 и 18 месяцев резко ухудшились показатели самооценки ролевых и физических функций. Ухудшение физического функционирования было частично объяснено сопутствующими заболеваниями, среди которых наибольшее значение придавали ожирению, сахарному диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [87].

По данным Shirali E. и др. КЖ у пациенток с гинекологическим раком ниже среднепопуляционных значений. Главным образом это связано с нарушениями эмоционального и физического функционирования, а также расстройствами настроения и сна на фоне комплексной терапии основного заболевания. Для обеспечения качественной медицинской помощи оценка КЖ у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями имеет важное значение [88].

Характер течения разнородных заболеваний и их исходы существенно зависят от особенностей эмоционально окрашенной интерпретации клинических проявлений болезни со стороны пациента. Данная закономерность лежит в основе представлений о «субъективном уровне заболевания» [89], контроль которого особенно важен при лечении злокачественных новообразований [90]. Это связано со страхом фатального исхода болезни, с преувеличенными представлениями об инвалидизирующих последствиях онкохирургических вмешательств, а также с неблагоприятным профилем переносимости антибластных препаратов и ЛТ [91]. Перечисленные обстоятельства ведут к развитию психологического дистресса, требующего целенаправленной коррекции в рамках поддерживающей терапии [92]. Для контроля эффективности такого лечения используются стандартизованные опросники, позволяющие оценить динамику самооценки неспецифических клинических симптомов и связанных с ними аспектов КЖ [30,90].

Факторы, влияющие на КЖ, такие как утомляемость, эмоциональное и социальное функционирование и другие следует контролировать после постановки диагноза РЭ и в процессе специальных методов лечения. В современной профильной литературе упоминается более 400 инструментов для изучения КЖ. Методология оценки КЖ дает возможность исследователю подробно охарактеризовать сложную гамму многогранных и разноплановых нарушений, развивающихся в процессе опухолевого роста и противоопухолевой терапии [81].

Можно выделить два типа инструментов оценки HRQoL: общие и специфичные для заболевания. К наиболее используемым общим опросникам, предназначенным для изучения КЖ у больных со злокачественными заболеваниями, относятся SF-36, SF-12 и WHOQOL. Их преимуществом является широкая распространенность, простота проведения анкетирования и высокая валидность [92].

Наиболее распространенными специальными инструментами оценки HRQoL в онкологической практике являются EORTC-C30 и FACT-G с дополнительными модулями для отдельных нозологических форм рака. Оба инструмента имеют блок «основных» вопросов, которые при необходимости могут быть дополнены «модулем», специфичным для конкретной онкологической нозологии, лечения или симптомов. Совместное использование основного показателя и модуля выгодно с практической точки зрения, поскольку модуль обеспечивает повышенную чувствительность к конкретным заболеваниям и эффектам лечения, в то время как основной показатель позволяет сравнивать результаты по всему спектру клинических проявлений рака. Оба опросника (EORTC-C30 и FACT-G) широко используются в многоцентровых клинических исследованиях в Европе, США и Канаде [93].

Наиболее предпочтительным является использование комбинации универсальных и специфических инструментов КЖ [80]. Установлено, что выбор инструмента оценки КЖ зависит от типа исследования. При этом, не существует опросников, которые можно характеризовать с позиций «лучше или хуже». Решение об использовании того или иного опросника, либо комбинации двух, или более инструментов должно зависеть от общей цели исследования. На этот выбор будут влиять такие факторы, как характеристики исследовательской группы и контекст исследования [94].

Современный арсенал инструментов разноаспектной оценки HRQoL предоставляет возможность выбора простых, но вместе с тем весьма информативных опросников в зависимости от целей обследования и/или профессиональных предпочтений исследовательской группы.

Интервьюирование пациентов является наиболее часто используемым подходом в оценке КЖ. Это связано с увеличением процента ответов и уменьшением количества ошибок из-за неправильного толкования или непонимания вопросов. При самостоятельном заполнении вопросников КЖ на понимание вопросов и процент ответов существенно влияет уровень образования респондента. Отсутствие интервьюера увеличивает вероятность неправильного понимания отдельных позиций в вопросниках КЖ [94].

КЖ, связанное со здоровьем, и другие исходы, о которых сообщают пациенты (PRO), имеют принципиально важное значение для оценки точки зрения и опыта пациента. Они отражают удовлетворенность пациентов и предполагаемые преимущества конкретных подходов к лечению. Проблемы, выявленные с помощью самоотчетов пациентов о КЖ, могут привести к



модификации и улучшению лечения и ухода или могут показать, что некоторые методы лечения не приносят большой пользы. Это свидетельствует о целесообразности использования параметров HRQoL в качестве информативны «конечных точек» при проведении клинических исследований [96].

На 5-й конференции EORTC «КЖ при клинических исследованиях рака» было представлено текущее состояние исследований HRQoL. Участники конференции продемонстрировали, что PRO становятся все более популярными, и на международном уровне предпринимаются серьезные усилия по стандартизации измерения PRO, анализа и отчетности в испытаниях. Усовершенствованные технологии и повышенная гибкость измерительных приборов делают данные PRO более надежными [97].

Последние разработки в области электронных коммуникаций позволяют собирать такую информацию через веб-платформы. Таким образом, утверждается, что использование электронных устройств может упростить сбор данных. Исследования показали, что компьютерные опросники КЖ хорошо воспринимаются онкологическими больными и их применение в клинической и медицинской онкологической стационарной практике вполне допустимо [98-100].

Таким образом, изучение КЖ является надежным, информативным и экономичным методом оценки состояния здоровья больного как на групповом, так и на индивидуальном уровне. В онкологических исследованиях HRQoL служит важным критерием оценки эффективности лечения и имеет прогностическое значение. Уместно подчеркнуть, что оценка HRQoL в клинических исследованиях улучшает качество самого исследования [95].

Для нормализации аффективного статуса онкобольных и сопутствующего улучшения HRQoL, связанного с позитивной динамикой самооценки клинического состояния, широко применяется разноаспектная поддерживающая терапия [101-104]. Стратегической целью поддерживающей терапии в онкологии является позитивное влияние на физическое, функциональное, психологическое, социальное и духовное благополучие для улучшения КЖ пациентов. Для коррекции ранее упомянутых аффективных расстройств традиционно используют психо- и фармакотерапевтические методы лечения. Психосоциальные методы коррекции, включая групповую, индивидуальную и семейную психотерапию, обладают доказанной клинической эффективностью. Результаты исследований различных психотерапевтических методов включают уменьшение тяжести ЗНО-коморбидной депрессии, беспокойства и боли, а также улучшение навыков преодоления трудностей [101]. В некоторых случаях это приводит к увеличению продолжительности жизни [102]. В последнее время к традиционным методам психотерапии часто добавляют альтернативные варианты: арт-терапия, музыкальная терапия [103,104]. Расширение сети штатных психологов и психотерапевтов для обеспечения психологического сопровождения пациентов и

членов их семей представляет собой сложную проблему с позиции организации здравоохранения и связано с существенным увеличением финансовых затрат на лечение ЗНО. В связи с этим, наиболее целесообразным является применение традиционного психофармакотерапевтического подхода к коррекции аффективных нарушений и сопутствующему улучшению HRQoL онкобольных. Объективная потребность больных ЗНО в медикаментозной коррекции депрессии и тревоги наглядно иллюстрируется результатами многочисленных клинических исследований. В исследовании, проведенном Estrela M. и др., отмечалось, что потребление антидепрессантов, анксиолитиков, седативных и снотворных средств очень выражено среди пожилых пациентов, особенно у женщин [105]. Van der Heyden и соавторы подчеркивают, что среди женщин использование анксиолитиков в значительной степени связано с тремя состояниями психического здоровья: депрессивным расстройством, тревогой и проблемами со сном [106]. Несмотря на риски, связанные с полипрагмазией и применением бензодиазепинов, они часто назначаются пожилым людям, страдающим тревожными расстройствами и нарушениями сна [107]. Из-за изменений в фармакокинетике эффект антидепрессантов у этой популяции может быть специфическим [108]. Этот факт вызывает серьезную обеспокоенность, поскольку к этим препаратам развивается зависимость при использовании в течение более 2-4 недель, их прием связан со значительно более высоким риском переломов, падений и когнитивного дефицита [105]. Кроме того, обзор современной литературы указывал на то, что у пожилых людей часто не наблюдается ответа или ремиссии депрессивных симптомов на фоне назначения известных антидепрессантов [108].

«Окно ответа» на антидепрессант (WARP) зачастую составляет 4-6 недель. Существенная задержка между началом приема антидепрессантов и заметным смягчением депрессивной симптоматики является постоянной проблемой при лечении депрессивных расстройств. Эта задержка влечет за собой риск отказа от терапии, членовредительства/самоубийства и продолжающегося «повреждения» мозга, вызванного болезнью [109].

В исследовании Milan R. и др. 69,3% участников были привержены приему назначенных антидепрессантов, а 30,7% не придерживались их. Приверженность к терапии антидепрессантами ассоциировалась с побочными эффектами, а точнее с нарушением сна, нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы [110].

Желудочно-кишечные побочные эффекты часто наблюдаются у пациентов на фоне приема антидепрессантов и могут привести к прекращению лечения. Тошнота или рвота, диарея, запор, боль в животе, диспепсия, анорексия, повышенный аппетит и сухость во рту – гастроинтестинальные симптомы, о которых чаще всего сообщали пациенты в течение первых 12 недель лечения [11].

Read J. и соавторы провели онлайн-опрос взрослых

потребителей антидепрессантов, который выявил гораздо более высокие показатели побочных реакций на антидепрессанты, чем предполагалось ранее, особенно в эмоциональной, психологической и межличностной сферах [112].

Три самые крупные исследования синдрома отмены антидепрессантов, не зависевшие от влияния фармацевтических компаний и представлявшие собой онлайн-опросы, продемонстрировали, что реакции отмены антидепрессантов широко распространены. Частота их возникновения колеблется от 27% до 86% (средневзвешенное значение 56%), и почти половина (46%) тех, кто испытывает отмену, расценивают соответствующие реакции как тяжелые [113-115]. Симптомы отмены антидепрессантов хорошо известны [116-118], но их потенциальная продолжительность остается неопределенной. Средняя продолжительность абстинентного синдрома в работе Stockmann T. и др. составила от 50,8 до 90,5 недель. Существуют некоторые различия в характеристиках синдрома отмены, связанные с различными классами антидепрессантов [119].

Продолжаются дискуссии о том, влияет ли прием антидепрессантов на риск суицида у взрослых с депрессией и другими показаниями к лечению. Литературный обзор, выполненный Hengartner M. P. и др. показывает, что воздействие антидепрессантов нового поколения связано с более высоким риском суицида у взрослых пациентов, получающих рутинную помощь при лечении депрессии или в связи другими показаниями к применению соответствующих психотропных средств. Предвзятость многих публикации, вероятно, способствует систематической недооценке риска в опубликованной литературе [120,121].

Метаанализ, выполненный Wu Q. и соавторами показал, что использование трициклических антидепрессантов (ТЦА) связано со значительно повышенным риском переломов. Повышенный риск переломов может быть вызван потерей костной массы и повышенной склонностью к падениям. Препараты ТЦА могут вызывать атаксию, нарушение психомоторных функций, обмороки и увеличивать риск падения у пожилых людей. Кроме того, у большинства пациентов на начальном этапе лечения ТЦА наблюдается склонность к гипотензии, увеличивающей вероятность падения из-за снижения АД. С другой стороны, лечение ТЦА может также увеличить частоту сердечных сокращений у пациентов, что приводит к влиянию на сердечный выброс и уменьшению притока крови к центральной нервной системе. Это приводит к спутанности сознания и, в отдельных случаях, к развитию делирия. Описанные выше побочные эффекты делают ТЦА неподходящим психотропным препаратом для пожилых пациентов [122,123]. Наряду с увеличением риска падений и переломов антидепрессанты могут вызывать множество других побочных эффектов, к числу которых относятся удлинение интервала QT и гипонатриемия [124].

Следует обратить особое внимание на то, что в некоторых исследованиях сообщалось, что использование антидепрессантов связано с повышенным риском

развития рака. При этом наиболее часто отмечается риск развития рака репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта [125-128]. В исследовании Dalton S. O. и др. показано, что периодическое и регулярное использование антидепрессантов было связано с увеличением риска развития неходжкинской лимфомы [129]. Вместе с тем, результаты работы Lin C. F. и др. указывают на отсутствие связи между приемом новых антидепрессантов и увеличением риска РЭ [130]. Это свидетельствует о необходимости дальнейших широкомасштабных и длительных проспективных исследований для обоснованного суждения о наличии или отсутствии риска развития ЗНО в связи с применением антидепрессантов.

Не менее противоречивы имеющиеся в настоящее время данные о связи между приемом бензодиазепиновых транквилизаторов и повышенным риском развития деменции [131]. Данный вопрос также требует своего решения в рамках дальнейших клинических исследований.

**Дискуссия.** Трудности с подбором дозы антидепрессантов и анксиолитиков у пожилых пациентов, известные побочные эффекты классической фармакотерапии аффективных расстройств существенно ограничивают возможность ее широкого применения в онкологической и, в частности, в онкогинекологической практике [132,133].

В связи с этим актуальной становится проблема поиска альтернативных эффективных, безопасных и быстродействующих средств, способных нормализовать аффективный статус онкологических больных. Одним из возможных вариантов решения этой задачи является применение отечественных лекарственных препаратов из группы солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина – мексидола и эмоксипина. Эти лекарственные средства (ЛС) продемонстрировали выраженное антидепрессивный потенциал при сахарном диабете [134,135], поясничном остеохондрозе [136,137], первичной открытоугольной глаукоме [138] и обострениях хронического эндометрита/сальпингоофорита [139,140]. Важно добавить, что мексидол, применяемый после микродиссектомии у больных поясничным остеохондрозом, наряду с клинически значимым антидепрессивным эффектом вызывал существенное разноаспектное улучшение HRQoL [135,136]. Аналогичная совокупность эффектов курсового применения мексидола была установлена в постоперационном периоде онкомаммологических вмешательств [141-144]. При этом, антидепрессивное действие мексидола и его позитивное влияние на HRQoL сопровождалось снижением выраженности ноцицептивной боли [142-144]. Интересно заметить, что эмоксипин, не влиявший на депрессию после хирургического лечения РМЖ, тоже оказывал антиноцицептивное действие и улучшал HRQoL в послеоперационном периоде [142-144].

Антидепрессивный потенциал эмоксипина и мексидола, первоначально продемонстрированный в клинике, впоследствии был подтвержден в эксперименте [145-148]. К числу возможных механизмов этих ЛС

можно отнести их инсулинопотенцирующее действие [149] и способность ингибировать моноаминоксидазу-А (МАО-А) [150]. Последний механизм заслуживает особого внимания, поскольку к субстратам МАО-А относятся серотонин и дофамин [151,152]. Снижение синаптической доступности этих моноаминов считается важнейшим нейрхимическим механизмом развития депрессии [153]. В последнее время приоритетным направлением достижения антидепрессивного эффекта считается увеличение синаптической доступности дофамина, которая рассматривается в качестве конечного эффекторного звена действия всех известных антидепрессантов [154]. Важно подчеркнуть, что в эксперименте на животных производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты проявили себя как частичные агонисты дофаминовых рецепторов [155]. Это имеет прямое отношение к антиангедонической активности эмоксипина и мексидола, т.е. к их способности устранять один из главных симптомов депрессии, трудно поддающийся традиционной психофармакотерапии [156]. Стоит добавить, что в целом, характер психотропной активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты [145-154] соответствует данным о их центральном дофаминиметическом действии [155]. Это согласуется с представлениями о важной роли церебральной дофаминергической нейротрансмиссии в регуляции аффективного статуса, когнитивных функций и двигательной активности [155].

Применение мексидола на фоне экспериментальной химиотерапии холангиоцеллюлярной карциномы крыс, препятствовало усилению характерных для депрессии черт поведения: усиливало двигательную активность и исследовательскую деятельность лабораторных животных и уменьшало степень выраженности тревожно-фобических реакций [157]. Комбинированное применение мексидола и эмоксипина с базовыми компонентами химиотерапии в эксперименте оказывало аналогичное действие [158].

По химической природе мексидол является янтарнокислой солью 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, которая благодаря своему сукцинатному компоненту превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид (эмоксипин) по анальгезирующему действию, антидепрессивной активности и способности повышать КЖ в реальной клинической практике [134-144]. Накопленные литературные данные позволяют считать, что эти отечественные ЛС могут быть использованы у женщин с РТМ, получающих послеоперационный курс дистанционной ЛТ как средство, нормализации аффективного статуса, улучшения самооценки клинического состояния и повышения КЖ. Такая возможность иллюстрируется ранее полученными данными о том, что назначение мексидола и эмоксипина в раннем послеоперационном периоде онкомамологического вмешательства приводит к развитию антидепрессивного эффекта, обусловленного уменьшением тяжести когнитивно-аффективных симптомов депрессии, а также смягчает эмоциональную окраску жалоб пациенток по поводу физического самочувствия [142-144].

Кроме того, производные 3- оксипиридина обладают радиопротекторной активностью и препятствуют развитию нежелательных побочных действий противоопухолевых ЛС без ущерба для их противоопухолевой и антиметастатической эффективности [159-166].

Более того, в условиях экспериментальной неоплазии показано, что комбинированное применение этопозиды и метотрексата с производными 3-оксипиридина способствовало усилению противоопухолевого эффекта цитостатиков и увеличению продолжительности жизни подопытных животных [163]. Также миелопротекторный эффект производного 3-оксипиридина был продемонстрирован на фоне применения циклофосфана у кроликов [164]. Мексидол в комбинации с доксорубицином показал наиболее высокие показатели антиметастатической активности. При совместном введении даунорубицина с мексидолом и пробуколом увеличивается противоопухолевая эффективность антрациклинового антибиотика, что проявилось в снижении показателей темпа роста первичного опухолевого узла [165,166]. В эксперименте с индуцированной неоплазией на мышах были получены схожие результаты: 3-оксипиридинацетилцистеинат (3-ОПЦ) и мексидол корректировали проявления миелотоксичности цисплатина и циклофосфана, не уменьшая его противоопухолевую эффективность в отношении первичного опухолевого узла [167,168]. Исследования выявили отчетливую способность мексидола и эмоксипина усиливать эффективность противоопухолевых химиопрепаратов – этопозиды, метотрексата, рубомицина и 5-фторурацила по замедлению реализации отдаленных метастазов и увеличению продолжительности жизни в условиях быстрорастущей модели неоплазии (меланома В16) в присутствии первичного опухолевого узла, в отличие от монотерапии цитостатиками [169-171]. В работе Микуляк Н. И. и др. изучаемые антиоксиданты располагались по степени убывания противоопухолевой и антиметастатической активности в следующей последовательности: мексидол > пробукол > α-токоферол [172].

В реальной клинической практике применение производных 3- оксипиридина улучшало переносимость специальных методов лечения онкологическими пациентами: полихимиотерапии РМЖ [173,174], местнораспространенного рака шейки матки [175], интраоперационной ЛТ у пациентов с местнораспространенным раком желудка [176], химиолучевого лечения онкогинекологических пациенток [177], профилактировало послеоперационные осложнения при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого [178].

Данное обстоятельство является дополнительным основанием для включения эмоксипина и мексидола в схемы поддерживающей терапии пациенток, получающих дистанционную ЛТ после хирургического лечения РТМ. При этом нельзя исключить, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина малат (этоксидол), анион которого представлен другим метаболитом цикла трикарбоновых кислот (яблочной кислотой), может оказаться не

менее эффективным, чем мексидол при использовании в поддерживающей терапии онкобольных.

**Заключение.** Одной из важных проблем, связанных с оказанием помощи больным РТМ является длительный психологический дистресс, обусловленный ощущением витальной угрозы и осознанием известных ограничений профессиональной и/или социальной активности на фоне длительного лечения [32]. Послеоперационный период у пациенток с РТМ часто сопровождается тревогой и депрессией [32,41]. При этом, даже субклиническая депрессивная симптоматика у таких больных связана со значимым снижением эффективности лечения.

Психотропные препараты, включая антидепрессанты и анксиолитики, традиционно используются для лечения тревоги и депрессии у онкологических больных. Трудности с подбором дозы у пожилых пациентов, известные побочные эффекты классической фармакотерапии аффективных расстройств существенно ограничивают возможность ее широкого применения в онкологической и, в частности, в онкогинекологической практике [132,133].

В связи с этим актуальной становится проблема поиска альтернативных эффективных, безопасных и быстродействующих средств, способных нормализовать аффективный статус онкологических больных. Одним из возможных вариантов решения этой задачи является применение отечественных лекарственных препара-

тов из группы солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина – мексидола и эмоксипина. По химической природе мексидол является янтарнокислой солью 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, которая благодаря своему сукцинатному компоненту превосходит 2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид (эмоксипин) по анальгезирующему действию, антидепрессивной активности и способности повышать КЖ [46-48]. Накопленные литературные данные позволяют считать, что эти отечественные ЛС могут быть использованы у женщин с раком тела матки, получающих послеоперационный курс дистанционной ЛТ как средство, нормализации аффективного статуса, улучшения самооценки клинического состояния и повышения качества жизни. Такая возможность иллюстрируется ранее полученными данными о том, что назначение мексидола и эмоксипина в раннем послеоперационном периоде онкомамологического вмешательства приводит к развитию антидепрессивного эффекта, обусловленного уменьшением тяжести когнитивно-аффективных симптомов депрессии, а также смягчает эмоциональную окраску жалоб пациенток по поводу физического самочувствия [144]. Кроме того, мексидол обладает радиопротекторной активностью и препятствует развитию нежелательных побочных действий противоопухолевых ЛС без ущерба для их противоопухолевой и антиметастатической эффективности [160,161,167,177].

#### Литература

1. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, №3. – P. 209 – 249.
2. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68. – P. 394 – 424.
3. Мимун, Н. Рак эндометрия (краткий обзор) / Н. Мимун, М. Я. Азгуз, У. Бенаджель, Д. Келеф // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2021. – Т.3 – С. 116 – 136.
4. Авдеева, Е. Ю. Динамика встречаемости гинекологических злокачественных новообразований, установленных впервые в Российской Федерации за 2015-2018 гг / Е. Ю. Авдеева, Г. В. Комкова // *Авиценна*. – 2021. – Т.76. – С. 37 – 39.
5. Уткин, Д. О. Молекулярно-биологические аспекты рака эндометрия: современное состояние проблемы / Д. О. Уткин, Н. М. Попова, О. В. Выборнова, И. А. Данилина // *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. – 2018. – Т. 6, №. 1. – С. 144 – 156.
6. Клинические рекомендации: Рак тела матки и саркомы матки: одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол от 25.12.2020 № 17-4/4884 / ред. совет: Л.А. Ашрафян [и др.]. – 2021. – 53 с.
7. Пшукова, Е. М. Рак эндометрия у разных возрастных групп пациентов: морфологические особенности / Е. М. Пшукова, Ф. Б. Гамаева, А. Б. Мусукаева, А. А. Пшукова // *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. – 2021. – №. 5. – С. 4 – 7.
8. Siesto G. Survival outcomes after surgical management of endometrial cancer: Analysis after the first 10-year experience of robotic surgery in a single center / G. Siesto, F. Romano, N. P. Iedà, D. Vitobello // *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. – 2020. – Vol. 16, №. 6. – P. 1 – 9.
9. Corrado, G. Laparoscopic versus robotic hysterectomy in obese and extremely obese patients with endometrial cancer: A multi-institutional analysis / G. Corrado, E. Vizza, V. Cela, L. Mereu // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 44, № 12. – P. 1935 – 1941.
10. Tanaka, T. Short-term outcomes for patients with endometrial cancer who received robot-assisted modified radical hysterectomy: A retrospective observational study / T. Tanaka, S. Ueda, S. Miyamoto, S. Terada // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2021. – Vol. 42, №. 1. – P. 90 – 95.
11. Gracia, M. Value of robotic surgery in endometrial cancer by body mass index / M. Gracia, J. García-Santos, M. Ramirez, M. Bellon // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2020. – Vol. 150, №. 3. – P. 398 – 405.
12. Eoh, K. J. Nationwide comparison of surgical and oncologic outcomes in endometrial cancer patients undergoing robotic, laparoscopic, and open surgery: a Population-Based Cohort Study / K. J. Eoh, E. J. Nam, S. W. Kim, M. Shin // *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. – 2021. – Vol. 53, №. 2. – P. 549.
13. Vetter, M. H. Management of stage II endometrial cancer and subsequent oncologic outcomes: a National Cancer Database study / M. H. Vetter, K. Bixel, A. S. Felix // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2020. – Vol. 31, №. 6. – P. 84.



14. Chaowawanit W. Comparison between laparoscopic and robotic surgery for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer using indocyanine green and near infra-red fluorescence imaging / W. Chaowawanit, V. Campbell, E. Wilson, N. Chetty // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2021. – Vol. 41, №. 4. – P. 642 – 646.
15. Khoury-Collado, F. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: an update / F. Khoury-Collado, C. Clair, N. R. Abu-Rustum // *The oncologist*. – 2016. – Vol. 21, №. 4. – P. 461– 466.
16. Zhai, L. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a comprehensive review / L. Zhai, X. Zhang, M. Cui, J. Wang // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 2337.
17. Cusimano, M. C. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate-and high-grade endometrial cancer staging / M. C. Cusimano, D. Vicus, K. Pulman, M. Maganti // *JAMA surgery*. – 2021. – Vol. 156, №. 2. – P. 157 – 164.
18. Persson, J. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)—the final step towards a paradigm shift in surgical staging / J. Persson, S. Salehi, M. Bollino, C. Lönnerfors // *European Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 116. – P. 77 – 85.
19. Halla, K. Emerging Treatment Options for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer // *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. – 2022. – Vol. 13, №. 1. – P. 45.
20. Temelli, O. Dosimetric Comparison of Adjuvant Pelvic Radiotherapy for Endometrial Cancer using Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and Helical Tomotherapy (HT) / O. Temelli, M. Demirtas, M. S. Sisecioglu, E. K. Pepele // *Eurasian J. Med. Oncol.* – 2019. – Vol. 3. – P. 203 – 210.
21. Ta, M. H. Endometrial cancer-3DCRT vs IMRT Comparison of 3D conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy in patients with endometrial cancer: efficacy, safety and prognostic analysis / M. H. Ta, A. Schernberg, P. Giraud, L. Monnier // *Acta Oncologica*. – 2019. – Vol. 58, №. 8. – P. 1127 – 1134.
22. Onal, C. Outcome and safety analysis of endometrial cancer patients treated with postoperative 3D-conformal radiotherapy or intensity modulated radiotherapy / C. Onal, S. Yuce Sari, G. Yavas, E. Oymak // *Acta Oncologica*. – 2021. – Vol. 60, №. 9. – P. 1154-1160.
23. Mundt, A. J. Chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy: a preliminary analysis / A. J. Mundt, L. K. Mell, D. Bonta, A. E. Lujan // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2002. – Vol. 54, №. 2. – P. 67.
24. Lukowiak, M. Evaluation of the rectal V30 parameter in patients diagnosed with postoperative endometrial cancer / M. Lukowiak, G. Galant, K. Jezierska, M. Falco // *reports of practical Oncology and radiotherapy*. – 2021. – Vol. 26, №. 6. – P. 899 – 905.
25. Özseven, A. Dosimetric evaluation of field-in-field and sliding-window IMRT in endometrium cancer patients with a new approach for the conformity index / A. Özseven, E. E. Özkan // *International Journal of Radiation Research*. – 2020. – Vol. 18, №. 4. – P. 853 – 862.
26. Leung, E. W. et al. Stereotactic Pelvic Adjuvant Radiation Therapy in Cancers of the Uterus (SPARTACUS): A Multicenter Prospective Trial Evaluating Acute Toxicities and Patient Reported Outcomes / E. W. Leung, A. P. Gladwish, M. T. M. Davidson, A. Taggar // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2021. – Vol. 111, №. 3. – P. 18 – 19.
27. Tung, H. J. Adjuvant and post-surgical treatment in endometrial cancer / H. J. Tung, H. J. Huang, C. H. Lai // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2021. – Vol. 78. – P. 52 – 63.
28. Prasad, V. Cancer drugs approved based on biomarkers and not tumor type—FDA approval of pembrolizumab for mismatch repair-deficient solid cancers / V. Prasad, V. Kaestner, S. Mailankody // *JAMA oncology*. – 2018. – Vol. 4, №. 2. – P. 157 – 158.
29. Arora, S. FDA approval summary: pembrolizumab plus lenvatinib for endometrial carcinoma, a collaborative international review under project Orbis / S. Arora, S. Balasubramaniam, W. Zhang, L. Zhang // *Clinical Cancer Research*. – 2020. – Vol. 26, №. 19. – P. 5062 – 5067.
30. Ионова, Т. И. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных / Т. И. Ионова, Т. П. Никитина, А. А. Новик, А. В. Снеговой // *Злокачественные опухоли*. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 586-591.
31. Slevin, M. L. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? / M. L. Slevin, H. Plant, D. A. Lynch, J. Drinkwater // *British journal of cancer*. – 1988. – Vol. 57, №. 1. – P. 109-112.
32. Пестерева, Е. В. Психологический статус женщин при онкологических заболеваниях репродуктивной сферы / Е. В. Пестерева, В. А. Чулкова, Т. Ю. Семиглазова // *Женское психическое здоровье: междисциплинарный статус*. – 2018. – С. 137 – 138.
33. Slovacek, L. Cancer and depression: a prospective study / L. Slovacek, B. Slovackova, I. Slanska, P. Priester // *Neoplasma*. – 2009. – Vol. 56, №. 3. – P. 187-193.
34. Post, C. C. Long-term toxicity and health-related quality of life after adjuvant chemoradiation therapy or radiation therapy alone for high-risk endometrial cancer in the randomized PORTEC-3 trial / C. C. Post, S. M. de Boer, M. E. Powell, L. Mileskin // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2021. – Vol. 109, №. 4. – P. 975-986.
35. Марилова, Т. Ю. Особенности мотивационной сферы у онкологических больных (рак молочной железы): автор. дис. канд. психол. наук М. – 1984. – 26 с.
36. Менделевич, Д. Б. Клиническая и медицинская психология: практическое руководство. – М. – 2002. – 592 с.
37. Кукшина, А. А. Особенности психоэмоционального состояния и психотерапевтические подходы в реабилитации онкологических больных / А. А. Кукшина, Д. А. Верещагина // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. – 2013. – №. 5. – С. 28-34.
38. Sanjida, S. Anxiety and depression in patients with early stage endometrial cancer: A longitudinal analysis from before surgery to 6-month post-surgery / S. Sanjida, D. Kissane, S. M. McPhail, A. Obermair // *Journal of Psychosocial Oncology Research and Practice*. – 2019. – Vol. 1, №. 3. – P.13.
39. Бернацкий, А. С. Онкопсихология. Руководство для врачей-онкологов и медицинских психологов / А. С. Бернацкий, М. В. Вагайцева, Е. В. Демин, Т. А. Караваева. – 2017.
40. Чуруксаева, О. Н. Проблемы качества жизни онкогинекологических больных / О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец // *Вопросы онкологии*. – 2017. – Т. 63. – №. 3. – С. 368 – 374.

41. Wang, B. Risk factors for anxiety and depression in Chinese patients undergoing surgery for endometrial cancer / B. Wang, B. Li, S. Tan, J. Zhai // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2020. – Vol. 98, №. 1. – P. 1–5.
42. Heo, J. Psychiatric comorbidities among endometrial cancer survivors in South Korea: a nationwide population-based, longitudinal study / J. Heo, M. Chun, Y. T. Oh, O. K. Noh // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2019. – Vol. 30, №. 2. – P. 5.
43. Berkey, F. J. Managing the adverse effects of radiation therapy // *American family physician*. – 2010. – Vol. 82, №. 4. – P. 381–388.
44. Simó, M. Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies / M. Simó, X. Rifà-Ros, A. Rodríguez-Fornells, J. Bruna // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2013. – Vol. 37, №. 8. – P. 1311–1321.
45. Ferencz, V. An overview of the research of cancer-related cognitive impairment / V. Ferencz, M. Tóth // *Orvosi Hetilap*. – 2019. – Vol. 160, №. 38. – P. 1495–1502.
46. Волчегорский, И. А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы / И. А. Волчегорский, А. В. Важенин, М. С. Зюзина // *Современная онкология*. – 2018. – Т. 20. – №. 1. – С. 54–59.
47. Волчегорский, И. А. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на выраженность болевого синдрома и депрессивной симптоматики у пациенток после онкомаммологического вмешательства / И. А. Волчегорский, А. В. Важенин, М. С. Зюзина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2018. – Т. 81. – №. 12. – С. 29–34.
48. Волчегорский, И. А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на самооценку клинической симптоматики у больных раком молочной железы после хирургического лечения / И. А. Волчегорский, А. В. Важенин, М. С. Зюзина // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. – 2018. – Т. 7. – №. 3. – С. 32–37.
49. Ménard, C. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies / C. Ménard, G. E. Hodes, S. J. Russo // *Neuroscience*. – 2016. – Vol. 321. – P. 138–162.
50. Sannes, T. S. Depressive symptoms and cortisol variability prior to surgery for suspected endometrial cancer / T. S. Sannes, S. E. Jensen, S. M. Dodd, S. M. Kneipp // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 38, №. 2. – P. 241–249.
51. Tafet, G. E. Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression/ G. E. Tafet, V. P. Idoyaga-Vargas, D. P. Abulafia, J. M. Calandria // *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. – 2001. – Vol. 1, №. 4. – P. 388–393.
52. Pariante, C. M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation / C. M. Pariante // *European neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 27, №. 6. – P. 554–559.
53. Dantzer, R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson // *Nature reviews neuroscience*. – 2008. – Vol. 9, №. 1. – P. 46–56.
54. Zhang, B. Targeting MAPK pathways by naringenin modulates microglia M1/M2 polarization in lipopolysaccharide-stimulated cultures / B. Zhang, Y. Z. Wei, G. Q. Wang, D. D. Li // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2019. – Vol. 12. – P. 531.
55. Hodes, G. E. Neuroimmune mechanisms of depression / G. E. Hodes, V. Kana, C. Menard, M. Merad // *Nature neuroscience*. – 2015. – Vol. 18, №10. – P. 1386–1393.
56. Fox, M. E. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry / M. E. Fox, M. K. Lobo // *Molecular psychiatry*. – 2019. – Vol. 24, №. 12. – P. 1798–1815.
57. Yang, L. The effects of psychological stress on depression / L. Yang, Y. Zhao, Y. Wang, L. Liu // *Current neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 13, №. 4. – P. 494–504.
58. Russo, S. J., Nestler E. J. The brain reward circuitry in mood disorders / S. J. Russo, E. J. Nestler // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2013. – Vol. 14, №. 9. – P. 609–625.
59. Tu, H. The role of the M1/M2 microglia in the process from cancer pain to morphine tolerance / H. Tu, H. Chu, S. Guan, F. Hao // *Tissue and Cell*. – 2021. – Vol. 68. – P. 101438.
60. Rhie, S. J. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders / S. J. Rhie, E. Y. Jung, I. Shim // *Journal of exercise rehabilitation*. – 2020. – Vol. 16, №. 1. – P. 2.
61. Dantzer, R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson // *Nature reviews neuroscience*. – 2008. – Vol. 9, №1. – P. 46–56.
62. Remus, J. L. Inflammation models of depression in rodents: relevance to psychotropic drug discovery / J. L. Remus, R. Dantzer // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19, №. 9. – P. 1–13.
63. Becker, M. Animal models of depression: what can they teach us about the human disease? / M. Becker, A. Pinhasov, A. Ornoy // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11, №. 1. – P. 123.
64. Nestler, E. J. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression / E. J. Nestler, Jr W. A. Carlezon // *Biological psychiatry*. – 2006. – Vol. 59, №. 12. – P. 1151–1159.
65. Attademo, L. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? / L. Attademo, F. Bernardini // *The European journal of psychiatry*. – 2021. – Vol. 35, №. 1. – P. 62.
66. Dallé, E. Early life stress, depression and Parkinson's disease: a new approach / E. Dallé, M. V. Mabandla // *Molecular brain*. – 2018. – Vol. 11, №. 1. – P. 1–13.
67. Horsboel, T. A. Increased risk for depression persists for years among women treated for gynecological cancers-a register-based cohort study with up to 19 years of follow-up / T. A. Horsboel, S. K. Kjaer, C. Johansen, N. P. Suppli // *Gynecologic Oncology*. – 2019. – Vol. 153, №. 3. – P. 625–632.
68. Mulick, A. Does depression treatment improve the survival of depressed patients with cancer? A long-term follow-up of participants in the SMaRT Oncology-2 and 3 trials / A. Mulick, J. Walker, S. Puntis, K. Burke // *The Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5, №. 4. – P. 321–326.
69. Кондратьева, К. О. Антивитальные переживания онкологических больных на фоне противоопухолевого лечения и в отдаленном периоде / К. О. Кондратьева, Т. Ю. Семиглазова, Б. С. Каспаров // *Фарматека*. – 2020. – Т. 27, №7. – С. 76–80.

70. Mulick, A. Does depression treatment improve the survival of depressed patients with cancer? A long-term follow-up of participants in the SMaRT Oncology-2 and 3 trials / A. Mulick, J. Walker, S. Puntis, K. Burke // *The Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5, №. 4. – P. 321 – 326.
71. Hulvat, M. C. Cancer incidence and trends // *Surgical Clinics*. – 2020. – Vol. 100, №. 3. – P. 469 – 481.
72. Society, A. C. Cancer treatment & survivorship facts & figures 2019–2021. – 2019.
73. Pirl, W. F. Psychiatry in a new era of oncology / W. F. Pirl, S. Irwin // *General hospital psychiatry*. – 2019. – Vol. 60. – P. 127.
74. Alanazi, M. T. Sleep deprivation and quality of life among uterine cancer survivors: systematic review / M. T. Alanazi, N. T. Alanazi, M. A. Alfadeel, B. A. Bugis, // *Supportive Care in Cancer*. – 2021. – P. 1 – 10.
75. Shisler, R. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes / R. Shisler, J. A. Sinnott, V. Wang, C. Hebert // *Gynecologic oncology*. – 2018. – Vol. 148, №. 2. – P. 403 – 413.
76. Nayak, M. G. Quality of life among cancer patients / M. G. Nayak, A. George, M. S. Vidyasagar, S. Mathew // *Indian journal of palliative care*. – 2017. – Vol. 23, №. 4. – P. 445–450.
77. Haraldstad, K. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad, A. Wahl, R. Andenæs, J. R. Andersen // *Quality of life Research*. – 2019. – Vol. 28, №. 10. – P. 2641– 2650.
78. Van Leeuwen, M. Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire / M. Van Leeuwen, O. Husson, P. Alberti, J. I. Arraras // *Health and quality of life outcomes*. – 2018. – Vol. 16, №. 1. – P. 1–15.
79. Tian-hui, C. A systematic review: how to choose appropriate health-related quality of life (HRQOL) measures in routine general practice? / C. Tian-hui, L. Lu, M. K. Michael // *Journal of Zhejiang University Science B*. – 2005. – Vol. 6, №. 9. – P. 936 – 940.
80. Haraldstad, K. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad, A. Wahl, R. Andenæs, J. R. Andersen // *Quality of life Research*. – 2019. – Vol. 28, №. 10. – P. 2641– 2650.
81. Ненарокомов, А. Основы исследования качества жизни в онкологии / А. Ненарокомов // *Кардиология* – 2010. – Т. 56, №. 25. – С. 2182 – 2199.
82. Haslam, A. Patient experience captured by quality-of-life measurement in oncology clinical trials / A. Haslam, D. Herrera-Perez, J. Gill, V. Prasad // *JAMA network open*. – 2020. – Vol. 3, №. 3. – P. e200363-e200363.
83. Бернацкий, А. С. Онкопсихология. Руководство для врачей-онкологов и медицинских психологов / А. С. Бернацкий, М. В. Вагайцева, Е. В. Демин, Т. А. Караваева. – 2017.
84. Nayak, M. G. Quality of life among cancer patients / M. G. Nayak, A. George, M. S. Vidyasagar, S. Mathew // *Indian journal of palliative care*. – 2017. – Vol. 23, №. 4. – P. 445–450.
85. Чуруксаева, О. Н. Проблемы качества жизни онкогинекологических больных / О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец // *Вопросы онкологии*. – 2017. – Т. 63, №. 3. – С. 368–374.
86. Vaz, A. F. Quality of life and acute toxicity of radiotherapy in women with gynecologic cancer: a prospective longitudinal study / A. F. Vaz, A. M. Pinto-Neto, D. M. Conde, L. Costa-Paiva // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2008. – Vol. 278, №. 3. – P. 215–223.
87. Zandbergen, N. Changes in health-related quality of life among gynecologic cancer survivors during the two years after initial treatment: a longitudinal analysis / N. Zandbergen, B. H. de Rooij, M. C. Vos, J. M. Pijnenborg // *Acta Oncologica*. – 2019. – Vol. 58, №. 5. – P. 790 – 800.
88. Shirali, E. Quality of life in patients with gynecological cancers: A web-based study / E. Shirali, F. Yarandi, M. Ghaemi, A. Montazeri // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. – 2020. – Vol. 21, №. 7. – P. 1969.
89. Райгородский, Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие / Д. Я. Райгородский. – Самара: Издат. дом «БАХРАХ», 1998. – 672 с.
90. Новик, А. А. Оценка симптомов у больных со злокачественными заболеваниями системы крови: расхождения в оценке выраженности симптомов и эффективности их лечения между врачом и пациентом / А. А. Новик, Т. И. Ионова, С. А. Калядина, А. В. Киштович // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2008. – Т. 1, №. 3. – С. 238–245.
91. Shisler, R. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes / R. Shisler, J. A. Sinnott, V. Wang, C. Hebert // *Gynecologic oncology*. – 2018. – Vol. 148, №. 2. – P. 403–413.
92. Langenhoff, B. S. Quality of life as an outcome measure in surgical oncology / B. S. Langenhoff, P. F. M. Krabbe, T. Wobbes, T. J. M. Ruers // *Journal of British Surgery*. – 2001. – Vol. 88, №. 5. – P. 643 – 652.
93. Luckett, T. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations / T. Luckett, M. T. King, P. N. Butow, M. Oguchi // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22, №. 10. – P. 2179 – 2190.
94. Pequeno, N. P. F. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies / N. P. F. Pequeno, N. L. de Araújo Cabral, D. M. Marchioni, S. C. V. C. Lima // *Health and quality of life outcomes*. – 2020. – Vol. 18, №. 1. – P. 1–13.
95. Haslam, A. Patient experience captured by quality-of-life measurement in oncology clinical trials / A. Haslam, D. Herrera-Perez, J. Gill, V. Prasad // *JAMA network open*. – 2020. – Vol. 3, №. 3. – P. e200363-e200363.
96. Coens, C. International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium / C. Coens, M. Pe, A. C. Dueck, J. Sloan // *The Lancet Oncology*. – 2020. – Vol. 21, №. 2. – P. e83 – e96.
97. Bottomley, A. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research / A. Bottomley, J. C. Reijneveld, M. Koller, H. Flechtner // *European Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 121. – P. 55 – 63.
98. Petersen, M. A. The EORTC CAT Core — The computer adaptive version of the EORTC QLQ-C30 questionnaire / M. A. Petersen, N. K. Aaronson, J. I. Arraras, W. C. Chie // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 100. – P. 8 – 16.
99. Liegl, G. Establishing the European Norm for the health-related quality of life domains of the computer-adaptive test EORTC CAT Core / G. Liegl, M. Petersen, M. Groenvold, N. K. Aaronson // *European Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 107. – P. 133 – 141.

100. Завьялов, А. А. Специализированные электронные опросники исходов лучевой терапии и качества жизни онкологических больных / А. А. Завьялов, А. Ю. Кашурников, Д. А. Андреев // *Врач и информационные технологии*. – 2021. – №. 2. – С. 28 – 35.
101. Васильева, А. В. Мишени психотерапии при коморбидном посттравматическом стрессовом расстройстве у онкологических больных // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*. – 2020. – Т. 10, №. 4. – С. 402 – 416.
102. Spiegel, D. Psychosocial interventions in cancer: Group therapy techniques / D. Spiegel, S. Diamond // *American Psychological Association*. – 2001. – P. 215 – 233.
103. Alcântara-Silva, T. R. Music therapy reduces radiotherapy-induced fatigue in patients with breast or gynecological cancer: a randomized trial / T. R. Alcântara-Silva, R. de Freitas-Junior, N. M. A. Freitas, W. de Paula Junior // *Integrative Cancer Therapies*. – 2018. – Vol. 17, №. 3. – P. 628-635.
104. Wiswell, S. The effect of art therapy on the quality of life in patients with a gynecologic cancer receiving chemotherapy / S. Wiswell, J. G. Bell, J. McHale, J. O. Elliott // *Gynecologic Oncology*. – 2019. – Vol. 152, №. 2. – P. 334 – 338.
105. Estrela, M. The use of antidepressants, anxiolytics, sedatives and hypnotics in Europe: focusing on mental health care in Portugal and prescribing in older patients / M. Estrela, M. T. Herdeiro, P. L. Ferreira, F. Roque // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17, №. 22. – P. 8612.
106. Van der Heyden, J. H. A. Gender differences in the use of anxiolytics and antidepressants: a population-based study / J. H. A. Van der Heyden, L. Gisle, E. Hesse, S. Demarest // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2009. – Vol. 18, №. 11. – P. 1101-1110.
107. Montamat, S. C. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly / S. C. Montamat, B. Cusack // *Clinics in geriatric medicine*. – 1992. – Vol. 8, №. 1. – P. 143 – 158.
108. Gutsmedl, K. How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: a systematic review and single-group meta-analysis / K. Gutsmedl, M. Krause, I. Bighelli, J. Schneider-Thoma // *BMC psychiatry*. – 2020. – Vol. 20, №. 1. – P. 1–12.
109. Malhi, G. S. et al. A new paradigm for achieving a rapid antidepressant response / Malhi, G. S., Morris, G., Bell, E., & Hamilton, A. // *Drugs*. – 2020. – Vol. 80, №. 8. – P. 755 – 764.
110. Milan, R. The association between side effects and adherence to antidepressants among primary care community-dwelling older adults / R. Milan, H. M. Vasiliadis // *Aging & Mental Health*. – 2020. – Vol. 24, №. 8. – P. 1229 – 1236.
111. Oliva, V. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis / V. Oliva, M. Lippi, R. Paci, L. Del Fabro // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 109. – P. 110266.
112. Read, J. Adverse effects of antidepressants reported by a large international cohort: emotional blunting, suicidality, and withdrawal effects / J. Read, J. Williams // *Current drug safety*. – 2018. – Vol. 13, №. 3. – P. 176 – 186.
113. Davies, J. Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? / J. Davies, J. Read // *Addictive behaviors*. – 2019. – Vol. 97. – P. 111– 121.
114. Read, J. Staying on, and coming off, antidepressants: the experiences of 752 UK adults / J. Read, A. Gee, J. Diggle, H. Butler // *Addictive Behaviors*. – 2019. – Vol. 88. – P. 82 – 85.
115. Cartwright, C. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects / C. Cartwright, K. Gibson, J. Read, O. Cowan // *Patient preference and adherence*. – 2016. – Vol. 10. – P. 1401.
116. Warner, C. H. Antidepressant discontinuation syndrome / C. H. Warner, W. Bobo, C. M. Warner, S. Reid // *American family physician*. – 2006. – Vol. 74, №. 3. – P. 449 – 456.
117. Narayan, V. Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria / V. Narayan, P. M. Haddad // *Journal of Psychopharmacology*. – 2011. – Vol. 25, №. 3. – P. 306 – 313.
118. Holguín-Lew, J. C. «When I Want to Cry I Can't»: Inability to Cry Following SSRI Treatment / J. C. Holguín-Lew, V. Bell // *Revista Colombiana de Psiquiatría*. – 2013. – Vol. 42, №. 4. – P. 304 – 310.
119. Stockmann, T. SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum // *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. – 2018. – Vol. 29, №. 3 – 4. – P. 175 – 180.
120. Hengartner, M. P. Newer-generation antidepressants and suicide risk in randomized controlled trials: a re-analysis of the FDA database / M. P. Hengartner, M. Plöderl // *Psychotherapy and psychosomatics*. – 2019. – Vol. 88, №. 4. – P. 247 – 248.
121. Hengartner M. P. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies / M. P. Hengartner, S. Amendola, Kaminski, J. A. Kindler // *J Epidemiol Community Health*. – 2021. – Vol. 75, №. 6. – P. 523 – 530.
122. Wu, Q. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: A meta-analysis of cohort studies through the use of both frequentist and Bayesian approaches / Q. Wu, Y. Xu, Y. Bao, J. Alvarez // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, №. 8. – P. 2584.
123. Almeida, O. P. Depression and the risk of fractures in later life: the Health In Men Cohort Study / O. P. Almeida, G. J. Hankey, J. Golledge, B. B. Yeap // *Maturitas*. – 2021. – Vol. 145. – P. 6 – 11.
124. Brännström, J. Association between antidepressant drug use and hip fracture in older people before and after treatment initiation / J. Brännström, H. Löfve, Y. Gustafson, P. Nordström // *JAMA psychiatry*. – 2019. – Vol. 76, №. 2. – P. 172 – 179.
125. Brandes, L. J. Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses / L. J. Brandes, R. J. Arron, R. P. Bogdanovic, J. Tong // *Cancer research*. – 1992. – Vol. 52, №. 13. – P. 3796 – 3800.
126. Iishi, H. Enhancement by the tricyclic antidepressant, desipramine, of experimental carcinogenesis in rat colon induced by azoxymethane / H. Iishi, M. Tatsuta, M. Baba, H. Taniguchi // *Carcinogenesis*. – 1993. – Vol. 14, №. 9. – P. 1837 – 1840.
127. Hilakivi-Clarke, L. Perinatal factors increase breast cancer risk / L. Hilakivi-Clarke, R. Clarke, M. E. Lippman // *Breast cancer research and treatment*. – 1994. – Vol. 31, №. 2. – P. 273 – 284.
128. Bahl, S. Use of antidepressant medications and the possible association with breast cancer risk / S. Bahl, M. Cotterchio, N. Kreiger // *Psychotherapy and psychosomatics*. – 2003. – Vol. 72, №. 4. – P. 185 – 194.
129. Dalton, S. O. Antidepressant medications and risk for cancer / S. O. Dalton, C. Johansen, L. Møller, H. T. Sørensen // *Epidemiology*. – 2000. – Vol. 11, №. 2. – P. 171–176.



130. Lin, C. F. Endometrial cancer and antidepressants: a nationwide population-based study / C. F. Lin, H. L. Chan, Y. H. Hsieh, H. Y. Liang // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, №. 29. – P. 4178.
131. Osler, M. Jorgensen M. B. Associations of benzodiazepines, Z-drugs, and other anxiolytics with subsequent dementia in patients with affective disorders: a nationwide cohort and nested case-control study / M. Osler, M. B. Jorgensen // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 177, №. 6. – P. 497 – 505.
132. Quagliato, L.A. International Task Force on Benzodiazepines. Selective serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines in panic disorder: A meta-analysis of common side effects in acute treatment / L.A. Quagliato, F. Cosci, R.I. Shader, E.K. Silberman // *Journal of Psychopharmacology*. – 2019. – Vol.33, №11. – P.1340-1351.
133. Kitzen J. M. Benzodiazepines and Related Substances: Therapeutic Uses and Problems // *Naturally Occurring Benzodiazepines, Endozepines, and their Receptors*. – CRC Press, 2021. – P. 37 – 66.
134. Волчегорский, И. А. Влияние антиоксидантов группы 3-оксипиридина на депрессию у больных сахарным диабетом / И. А. Волчегорский, Н. В. Местер // *Клиническая медицина*. – 2007. – Т. 85, №. 2. – С. 40 – 45.
135. Местер, Н. В. Влияние производных 3-оксипиридина на когнитивные функции и аффективный статус больных сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Местер. – Челябинск, 2007. – 23 с.
136. Волчегорский, И. А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику болевого синдрома и аффективных нарушений после удаления грыж межпозвонковых дисков / И. А. Волчегорский, К. М. Местер // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2010. – Т. 73, №. 1. – С. 33 – 39.
137. Местер, К. М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на эффективность реабилитации больных поясничным остеохондрозом после удаления грыж межпозвонковых дисков: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.М. Местер. – Челябинск, 2010. – 23 с.
138. Волчегорский, И. А. Эффективность применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы / И. А. Волчегорский, Е. В. Тур, О. В. Соляникова, В. С. Рыкун // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75, №. 7. – С. 20 – 26.
139. Волчегорский, И. А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на аффективные расстройства при обострении хронических воспалительных заболеваний матки и придатков / И. А. Волчегорский, Е. В. Правдин, Т. В. Узлова // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75, №. 11. – С. 22 – 27.
140. Правдин, Е. В. Дифференцированный подход к анализу состояния женщин с обострением хронического эндометрита, сальпингоофорита с применением производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в их консервативном лечении: дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Правдин. – Челябинск, 2017. – 228 с.
141. Волчегорский, И. А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на самооценку клинической симптоматики у больных раком молочной железы после хирургического лечения / И. А. Волчегорский, А. В. Важенин, М. С. Зюзина // *Онкология, журнал им. П. А. Герцена*. – 2018. - Т.37, №7. – С. 32 – 37.
142. Волчегорский, И. А. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на выраженность болевого синдрома и депрессивной симптоматики у пациенток после онкомаммологического вмешательства / И. А. Волчегорский, А. В. Важенин, М. С. Зюзина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2018. - Т.81, №12. – С. 29.
143. Волчегорский И. А., Важенин А. В., Зюзина М. С. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на депрессивную симптоматику, интенсивность боли и качество жизни после хирургического лечения рака молочной железы // *Современная онкология*. – 2018. – Т. 20. – №. 1. – С. 54 – 59.
144. Зюзина, М. С. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику клинической симптоматики и качество жизни в ранние сроки после хирургического лечения рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. С. Зюзина. – Челябинск, 2019. – 23 с.
145. Волчегорский, И. А. Исследование антидепрессивной активности производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте на мышах / И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2013. – Т. 76, №. 7. – С. 6 – 10.
146. Волчегорский, И. А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на обсессивно-компульсивную активность мышей в тесте «закапывания шариков» / И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2014. – Т. 77, №. 10. – С. 10 – 14.
147. Volchegorskii, I. A. The Antidepressant Actions of 3-Hydroxypyridine and Succinic Acid Derivatives in Experimental Studies / I. A. Volchegorskii, I. Y. Miroshnichenko, L. M. Rassokhina, M. P. Malkin // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2016. – Vol. 46, №. 6. – P. 677 – 681.
148. Волчегорский, И. А. Острый антидепрессивный эффект производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в эксперименте на крысах / И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина // *Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова*. – 2017. – Т. 103, №. 7. – С. 755 – 767.
149. Волчегорский, И. А. Инсулинопотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете / И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. // *Проблемы эндокринологии*. – 2010. – Т. 56. – №. 2. – С. 27 – 35.
150. Волчегорский, И. А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на активность моноаминоксидаз in vitro / Волчегорский И. А., Мирошниченко И.Ю., Сеницкий А. И. // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2018. – Т.52, №1. – С. 3 – 7.
151. Hollister, L. E. The beginning of psychopharmacology. A personal account / L. E. Hollister // *The rise of psychopharmacology and the story of CINP*. Budapest: Animula Publishing House. – 1998. – P. 41 – 4.
152. Горкин, В. З. Система аминноксидаз: современные достижения в исследованиях природы, функций и их нарушений / В. З. Горкин, Л.Н. Овчинникова // *Вопросы медицинской химии*. - 1993. - Т. 39, N 4. - С. 2–10.
153. Lavergne, F. A new strategy for antidepressant prescription / F. Lavergne, T. M. Jay // *Frontiers in neuroscience*. – 2010. – Vol. 4. – P. 192.

154. Francisco López-Muñoz, F. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s until Today/ F. Francisco López-Muñoz, C. Alamo // *Current Pharmaceutical Design*. – 2009. – №15. – P. 1563 – 1586.
155. Волчегорский, И. А. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на стереотипное поведение и каталепсию у мышей / И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин // *Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова*. – 2017. – Т. 103, №. 4. – С. 406 – 416.
156. Волчегорский, И. А. Антиангедоническое действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты/ И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко // *Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова*. – 2016. – Т. 102, №. 11. – С. 1312 – 1322.
157. Пешев, А. А. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на физиологические реакции животных, получающих противоопухолевую химиотерапию / А. А. Пешев, П. И. Скопин // *Сибирский онкологический журнал*. – 2011. – С. 91 – 92.
158. Скопин, П. И. Изучение влияния препаратов антиоксидантного действия на физиологические реакции животных, получающих противоопухолевую химиотерапию / П. И. Скопин, А. В. Зорькина, М. Т. Кулаев, А. А. Пешев // *Биомедицина*. – 2011. – №. 3. – С. 70 – 75.
159. Смирнов, Л. Д. Миелопротекторное средство (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) для профилактики и коррекции цитопенического синдрома / Л. Д. Смирнов, В. И. Инчина, Я. В. Костин, А. В. Зорькина – 2002.
160. Зорькина, А. В., Скопин П. И. Модификация противоопухолевой химиотерапии антиоксидантными препаратами в эксперименте / А. В. Зорькина, П. И. Скопин // *Сибирский онкологический журнал*. – 2011. – №. 1. – С. 34 – 39.
161. Зорькина, А. В. Влияние рубомицина, мексидола и эмоксипина на некоторые метаболические показатели и процесс спонтанного метастазирования в условиях экспериментальной неоплазии / А. В. Зорькина, О. Н. Просвирина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Т. 70. – №. 1. – С. 57 – 59.
162. Скопин, П. И. Этилметилгидроксипиридина сукцинат ограничивает эндотоксикоз на поздних сроках роста опухоли и снижает токсичность паллиативной химиотерапии в эксперименте / П. И. Скопин, А. В. Зорькина, Ю. А. Скопина // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №. 2 Часть 1. – С. 167 – 171.
163. Маланьина, Е. С. Влияние некоторых производных 3 оксипиридина на противоопухолевую активность этопозиды и метотрексата (экспериментальное исследование): дис. – Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, 2009.
164. Кустикова, И. Н. Изучение влияния сочетанного применения циклофосфана и нового производного 3-оксипиридина-бисэтилметилгидроксипиридина сукцината на некоторые показатели клеточного состава венозной крови и гемопоэз кроликов / И. Н. Кустикова, И. Я. Моисеева, Л. В. Ионичева, Н. И. Микуляк // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2009. – №. 1. – С. 24 – 32.
165. Миннигалеева, С. Д. Оценка терапевтической эффективности совместного применения некоторых антрациклиновых антибиотиков и антиоксидантов / С. Д. Миннигалеева, Н. И. Микуляк, Р. Р. Магдеев, А. С. Кинзирский // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2014. – №. 2 (30). – С. 23 – 33.
166. Микуляк, Н. И. Изучение противоопухолевого и антиметастатического эффектов противоопухолевых антибиотиков при раздельном и совместном применении с мексидолом / Н. И. Микуляк, Ю. А. Кинзирская, О. О. Соломанина, Л. В. Поничева // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2007. – №. 3. – С. 10 – 17.
167. Сипров, А. В. Сравнительная характеристика миелопротекторной активности некоторых производных 3-оксипиридина при проведении химиотерапии на модели перевиваемой опухоли мышей / А. В. Сипров, О. А. Куликов, В. А. Кузнецова, А. В. Ельмеев // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2008. – №. 8. – С. 137 – 142.
168. Куликов, О. А., Сипров А. В., Кузнецова В. А. Сравнительная оценка влияния 3-оксипиридина цетилцистеината и амбиола на миелотоксичность циклофосфана у мышей с карциномой легкого Льюис / О. А. Куликов, А. В. Сипров, В. А. Кузнецова // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2009. – №. 4. – С. 417-420.
169. Скопин, П. И. Фармакологическая коррекция эндотоксикоза при злокачественных новообразованиях: дис. – Саранск: автореф. дис.... д-ра мед. наук, 2013.
170. Скопин, П. И. Антиоксиданты на основе 3-оксипиридинов повышают эффективность противоопухолевых препаратов / П. И. Скопин, Ю. А. Скопина, С. В. Евстифеев, Л. А. Сухова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – №. 2. – С. 75.
171. Скопин, П. И. Производные 3-оксипиридина оптимизируют применение этопозиды на модели карциномы легких Льюис / П. И. Скопин, А. В. Зорькина, Ю. А. Скопина, О. В. Минаева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – №. 6. – С. 272 – 272.
172. Микуляк, Н. И. Оценка влияния карубицина при раздельном и сочетанном применении с пробуколом, мексидолом, α-токоферолом на рост первичного опухолевого узла и метастазирование карциномы легких Льюис / Н. И. Микуляк, С. Д. Миннигалеева, Р. Р. Магдеев, А. С. Кинзирский // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №. 7-4. – С. 748 – 752.
173. Скопин, П. И. 3-оксипиридина сукцинат улучшает переносимость противоопухолевой химиотерапии // *Сибирский онкологический журнал*. – 2011. – №. Приложение1. – С. 105 – 106.
174. Микуляк, Н. И. Русейкин Н. С. Патогенетическое обоснование применения мексидола в восстановлении основных показателей функционального состояния системы гемостаза у больных раком молочной железы / Н. И. Микуляк, Н. С. Русейкин // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2010. – №. 3. – С. 44 – 53.
175. Ажимаматова, Ж. Т. Применение препарата мексидол для снижения эндогенной интоксикации при проведении неоадьювантной химиотерапии больным местнораспространенным раком шейки матки в дозоуплатненном режиме / Ж. Т. Ажимаматова, А. Р. Жумабаев, Ж. О. Белеков // *Авиценна*. – 2019. – №. 39. – С. 11– 17.
176. Афанасьев, С. Т. Возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации при интраоперационном облучении больных раком желудка / С. Т. Афанасьев, С. В. Авдеев, А. А. Ли, Ю. В. Рудык // *Сибирский онкологический журнал*. – 2007. – №. 1. – С. 27 – 33.

177. Цыб, А. Ф. Оценка эффективности препарата «мексидол» при химиолучевой терапии онкогинекологических больных / А. Ф. Цыб, Л. И. Крикунова, Л. С. Мкртчян, В. С. Нестеренко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006.
178. Добродеев, А. Ю. Способ профилактики послеоперационных осложнений при комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого III стадии / А. Ю. Добродеев, А. А. Завьялов, С. А. Тузиков, С. В. Миллер. – 2011.

Сведения об авторе

**Анна Павловна Алексеева**, заочный аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, клинический фармаколог ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»  
Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 351 232-73-69; электронная почта [hramluk\\_ap@mail.ru](mailto:hramluk_ap@mail.ru)

УДК 616-006.04:159.9.072:614.2

## Психологические факторы выживаемости и течения болезни у женщин с раком молочной железы: результаты лонгитюдного исследования

И. В. Пономарева<sup>1</sup>, Я. Н. Пахомова<sup>1,2</sup>, Е. А. Сергиенко<sup>3</sup>, А. И. Кузнецова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт психологии Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

## Psychological factors of survival and course of disease in women with breast cancer: results of a longitudinal study

I. V. Ponomareva<sup>1</sup>, Ya. N. Pakhomova<sup>1,2</sup>, E. A. Sergienko<sup>3</sup>, A. I. Kuznetsova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

<sup>3</sup>Institute of Psychology RAS, Moscow, Russia

<sup>4</sup>South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Аннотация.** В современных исследованиях имеются противоречивые результаты о связи между психологическими факторами и продолжительностью выживаемости онкобольных раком молочной железы. Обнаруженные связи между психологическими факторами, течением и выживаемостью описываются как относительно незначимые по сравнению с медицинскими факторами. Однако анализ природы безрецидивной выживаемости и связанных с ней факторов приводит к лучшему пониманию состояния пациента и характеристик, связанных с рецидивом, и обеспечивает основу для более эффективного лечения. **Цель данного исследования:** определить психологические факторы благоприятного течения и безрецидивной выживаемости при раке молочной железы. **Методы исследования.** Осуществлен анализ психологических особенностей женщин, больных раком молочной железы на различных стадиях заболевания (N=151). Лонгитюдное исследование проводилось в период с 2019 по 2023 год и насчитывает четыре среза психологических особенностей женщин больных раком молочной железы. В качестве методов психологической диагностики использовались: Шкала Базисных убеждений (World assumptions scale, Janoff-Bulman R., адаптация М. А. Падун, А. В. Котельниковой), методика Уровня субъективного контроля (Е. Ф. Бажин, Е. А. Голынкина, Л. М. Эткинд), Тест жизненной ориентации (Life Orientation Test, Scheier M. F., Carver C. S, адаптация Циринг Д. А., Эвниной К. Ю.), опросник SF-36 «Оценка качества жизни». В качестве методов статистической обработки эмпирических данных: методы дескриптивной статистики (M, SD, Me), дискриминантный анализ. **Результаты.** При верификации гипотезы получены психологические факторы, связанные с безрецидивной пятилетней выживаемостью и благоприятным течением рака молочной железы. Психическое здоровье (показатель качества жизни), интернальность в области неудач и в сфере производственных отношений выступает одними из факторов в системе факторов безрецидивной выживаемости у женщин с раком молочной железы. Психическое здоровье как показатель субъективной оценки качества жизни достоверно выше у женщин с раком молочной железы, течение болезни у которых протекает благоприятно и без признаков рака. Данный показатель вносит максимальный вклад среди изученных в данном исследовании психологических переменных в безрецидивную выживаемость женщин с раком молочной железы, и проявляется как оптимальное настроение, отсутствие признаков депрессии и тревоги, наличие положительных эмоций. Также предикторами безрецидивной выживаемости и благоприятного

течения болезни выступают тенденция к интернальному локусу контроля в области неудач – чувство ответственности и субъективного контроля в отношении неудач и негативных событий, а также в области производственных отношений – убеждение, что их действия являются значимым фактором в организации профессиональной деятельности, в отношениях в коллективе. **Заключение.** Результаты дискриминантного анализа демонстрируют, что совокупность данных трех психологических факторов имеет детерминирующий характер для безрецидивной выживаемости и благоприятного течения рака молочной железы наряду с медицинскими, социально-демографическими факторами.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; выживаемость; благоприятное течение; психологические факторы безрецидивной выживаемости.

**Abstract.** Current research has conflicting results on the relationship between psychological factors and breast cancer survival. The associations found between psychological factors and course and survival are described as relatively small compared with those for medical factors. However, analysis of disease-free survival and associated factors leads to a better understanding of the patient's condition and characteristics associated with relapse and provides the basis for more effective treatment. The purpose of this study is to determine the psychological factors of favorable course and relapse-free survival in breast cancer. **Research methods.** An analysis of the psychological characteristics of women with breast cancer at various stages of the disease (N=151) was carried out. The following psychological diagnostic methods were used: the Basic Beliefs Scale (World assumptions scale, Janoff-Bulman R., adaptation by M. A. Padun, A. V. Kotelnikova), the Level of Subjective Control method (E. F. Bazhin, E. A. Golynkina, L.M. Etkind), Life Orientation Test (Life Orientation Test, Scheier M.F., Carver C.S., adaptation by Tsiring D.A., Evninoy K.Yu.), questionnaire SF-36 "Assessment of quality of life." As methods of statistical processing of empirical data: methods of descriptive statistics (M, SD, Me), discriminant analysis. **Results.** When verifying the hypothesis, psychological factors associated with relapse-free five-year survival and a favorable course of breast cancer were obtained. Mental health, internality in the field of failures and in the field of industrial relations act as factors in the system of other factors of relapse-free survival in women with breast cancer. Mental health as an indicator of subjective assessment of quality of life is significantly higher in women with breast cancer, whose course of the disease is favorable and without signs of cancer. This indicator makes the maximum contribution among the psychological variables studied in this study to the recurrence-free survival of women with breast cancer, and manifests itself as optimal mood, the absence of signs of depression and anxiety, and the presence of positive emotions. Also, predictors of relapse-free survival and a favorable course of the disease are the tendency towards an internal locus of control in the field of failures - a sense of responsibility and subjective control in relation to failures and negative events, as well as in the field of industrial relations, considering one's actions a significant factor in the organization of professional activities, in relationships in team. The results of discriminant analysis demonstrate that the combination of these three psychological factors is determinant for relapse-free survival and a favorable course of breast cancer, along with medical and socio-demographic factors.

**Keywords:** mammary cancer; survival; favorable course; psychological factors of disease-free survival.

**Введение.** Актуальность исследования факторов выживаемости больных злокачественными образованиями, а также факторов течения онкологического заболевания сохраняется как в психологической науке, практике лечения, так и в социальной политике государства. Данное направление исследований занимает чрезвычайно значимое место в условиях сложившейся ситуации неизменного роста числа онкологических больных в России. По данным Всемирной организации здравоохранения прогнозируемое увеличение количества новых случаев рака в мире к 2040 году составит 63,1%, в то время как новых случаев смерти от рака 71,5%. Прирост количества новых случаев смерти от рака в России - 17,4%. Лидирующее место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения сохраняет рак молочной железы. В то же время в соответствии с национальными целями развития РФ на период до 2024 г. и на плановый период до 2030 в результате реализации Федеральной программы "Борьба с онкологическими заболеваниями" должна снизиться смертность населения от ЗНО, что повысит продолжительность жизни

россиян до 78 лет. В рамках национального проекта «Здравоохранение» строятся новые центры амбулаторной онкологической помощи, закупается новейшее медицинское оборудование, улучшается лекарственное обеспечение современными таргетными и иммуноонкологическими препаратами. Это формирует высокую социальную значимость и актуальность поставленной в данном исследовании проблемы [10,14].

В онкологической практике целевым является показатель пятилетней выживаемости, показатель которой дает реальную оценку шансов на выздоровление больных раком. Пятилетняя выживаемость является подтверждением успешно проведенного лечения [2,5].

**Цель исследования:** выявить психологические факторы выживаемости и течения болезни у женщин с раком молочной железы в рамках лонгитюдного исследования.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования предполагает анализ психологических особенностей женщин, больных раком молочной железы на различных стадиях заболевания. Критериями включения для испытуемых были: 1) возраст от 30 до 80 лет и 2) верифи-



цированный онкологический диагноз – рак молочной железы. Выборку исследования составили 151 женщина с диагнозом РМЖ на различных стадиях, с различным течением и исходом заболевания. Возраст участников исследования находится в диапазоне от 30 до 80 лет ( $M=55,1$ ). Исследование проводилось в период с 2019 по 2023 год, было проведено 4 среза психологических особенностей женщин, а также фиксация медицинских показателей – течение рака молочной железы.

**Методики исследования.** В качестве методов диагностики психологических факторов, определяющих безрецидивную выживаемость и течение болезни женщин с раком молочной железы использовались следующие опросные методы:

1) Шкала Базисных убеждений (World assumptions scale, Janoff-Bulman R., адаптация М. А. Падун, А. В. Котельниковой [3]. Данный опросник, основан на когнитивной концепции базовых убеждений личности, включает 5 субшкал (37 пунктов). Основное предназначение методики – клинично-психологическая диагностика лиц, переживших психическую травму, предположительно находящихся в состоянии депрессии.

2) методика Уровня субъективного контроля (Е. Ф. Бажин, Е. А. Голынкина, Л. М. Эткинд) [4]. Методика оценивает степень готовности человека брать на себя ответственность за то, что происходит с ним в различных сферах его жизни, насчитывает 44 пункта вопросов, образующих 7 шкал.

3) Тест жизненной ориентаций (Life Orientation Test, Scheier M. F., Carver C. S, адаптация Циринг Д. А., Эвниной К. Ю. [6]. Методика позволяет оценивать индивидуальные особенности, отражающие уровень оптимизма или пессимизма как диспозиции личности. Измерение жизненной ориентации у больных раком дает возможность определить наличие обобщенных положительных (оптимизм) либо отрицательных (пессимизм) ожиданий индивида относительно будущего. Исследованиями, которые доказывают, что оптимизм может снизить риск проблем со здоровьем, и связан с более быстрым восстановлением после серьезного жизненного события, в том числе тяжелой болезни. Методика состоит из 35 утверждений.

4) опросник SF-36 «Оценка качества жизни» [9]. Неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, широко используемый при проведении исследований качества жизни в странах Европы и в США, Италии, Франции, Австралии. 8 шкал методики группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья», насчитывает 36 пунктов. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинично-фармакологических исследований», г. Санкт-Петербург.

**Процедура исследования** предполагала индивидуальный опрос участниц в очном формате. Пациентки были уведомлены о целях и задачах исследования и подписали письменное информированное согласие на проведение исследования. По желанию участников исследования, последним была дана обратная связь по

итомам прохождения психологической диагностики на индивидуальной консультации.

**Анализ данных.** В качестве методов статистической обработки эмпирических данных: методы дескриптивной статистики ( $M$ ,  $SD$ ,  $Me$ ), дискриминантный анализ. Осуществлена проверка допущений: а) гомогенность дисперсий; б) нормальности распределения; г) отсутствие выбросов. Статистический анализ данных осуществлялся в программе для статистической обработки данных SPSS для Windows 26.0.0.1 RUS.

**Результаты.** В ходе решения задач была осуществлена дифференциация респондентов исследования на 2 группы: 1) с пятилетней безрецидивной выживаемостью ( $N=66$ ), 2) с признаками неблагоприятного течения рака молочной железы на протяжении 5 лет (рецидив, генерализация, прогрессирование, второй рак) ( $N=28$ ).

Для решения задачи исследования влияния особенностей психической организации женщин с раком молочной железы на пятилетнюю выживаемость и течение болезни, а также вкладе конкретных субъектных и личностных характеристик женщин больных раком молочной железы в непосредственный (течение болезни) и отдаленный (выживаемость) эффекты лечения при пятилетней выживаемости нами был осуществлен дискриминантный анализ (метод Уилкса, относящийся к пошаговым методам; для включения и исключения предикторов в уравнение регрессии были установлены следующие значения  $F$ -критерия: 3,84 и 2,71 соответственно).

Выявлены психологические факторы, связанные с безрецидивной пятилетней выживаемостью и благоприятным течением рака молочной железы.

Согласно полученным статистическим данным, дискриминантная функция информативна и объясняет 100% дисперсии, а также при значении  $\lambda=0,861$  и статистической значимости  $p=0,001$ , указывает на то, что набор дискриминантных переменных обладает хорошей дискриминационной способностью, 68,2% наблюдений посредством данной функции классифицировано верно.

Так, психическое здоровье ( $M=52,8$ ), интернальность в области неудач ( $M=2,66$ ) и в сфере производственных отношений ( $M=6,67$ ) выступают факторами в системе прочих факторов безрецидивной выживаемости у женщин с раком молочной железы. Психическое здоровье как показатель субъективной оценки качества жизни достоверно выше у женщин с раком молочной железы, течение болезни у которых протекает благоприятно и без признаков рака [13]. Данный показатель вносит максимальный вклад среди изученных в данном исследовании психологических переменных в безрецидивную выживаемость женщин с раком молочной железы (0,878), и проявляется как оптимальное настроение, отсутствие признаков депрессии и тревоги, наличие положительных эмоций. Также предикторами безрецидивной выживаемости и благоприятного течения болезни выступают тенденция к интернальному локусу контроля в области неудач (0,547) – чувство ответственности и субъективного контроля в отношении

неудач и негативных событий, а также в области производственных отношений (-0,674), считая свои действия значимым фактором в организации профессиональной деятельности, в отношении в коллективе [7,16,17]. Результаты дискриминантного анализа демонстрируют, что совокупность данных трех психологических факторов имеет детерминирующий характер для безрецидивной выживаемости и благоприятного течения рака молочной железы наряду с медицинскими, социально-демографическими факторами.

**Выводы.** В ходе исследования были получены верифицированные данные о влиянии особенностей психической организации женщин с раком молочной железы на пятилетнюю выживаемость и течение болезни и вкладе конкретных субъектных и личностных характеристик женщин больных раком молочной железы в непосредственный (течение болезни) и отдаленный (выживаемость) эффекты лечения при пятилетней выживаемости. Так, психологическими факторами, связанными с безрецидивной пятилетней выживаемостью и благоприятным течением рака молочной железы, являются выраженность психического здоровья - показателя субъективной оценки качества жизни, интернальность в области неудач и в сфере производственных отношений. Совокупность данных психологических факторов имеет детерминирующий характер для без-

рецидивной выживаемости и благоприятного течения рака молочной железы наряду с медицинскими, социально-демографическими факторами. Практическое применение данных исследования в создании полноценного психологического и психотерапевтического сопровождения онкопациентов повысит эффективность их лечения и выживаемость, сократит экономические потери, связанные с утратой трудоспособности и смертностью населения и, как следствие, благоприятно скажется на социально-экономическом развитии общества [1,12]. Полученные результаты исследования открывают возможность их практического применения для создания системы психологического сопровождения пациентов с раком молочной железы на всех этапах лечения, включая диагностику и реабилитацию. Результаты могут быть использованы для разработки психологических инструментов, которые будут использованы в качестве вспомогательных и поддерживающих средств в основном лечении и реабилитации онкологических больных в форме индивидуальных психотерапевтических консультаций и групповой работы [11, 15]. Реализованная профессиональная психологическая реабилитация онкологических больных приведет к улучшению качества жизни пациентов и сокращению смертности среди больных злокачественными новообразованиями.

#### Литература

1. Леонтьев, Д.А. Тест жизнестойкости / Д.А. Леонтьев, Е.И. Рассказова. – М.: Смысл, 2006. – 63 с.
2. Нурманова, А. Факторы и их роль в заболеваемости, смертности, выживаемости при раке молочной железы / А. Нурманова, З. И. Султанова, Ы. А. Аннаоразов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2018. – №1. – С. 112–114.
3. Падун, М.А. Психическая травма и картина мира: Теория, эмпирия, практика / М.А. Падун, А.В. Котельникова. М.: Изд-во «Институт психологии РАН». – 2012. – 206 с.
4. Психологические тесты для профессионалов/ авт. Сост Н.Ф. Гребень. – Минск: Соврем. Шк. - 2007. – 496с.
5. Семиглазов, В. Ф. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. М. Мерабишвили, Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2017. Т.63, №3. С. 375–384.
6. Циринг Д. Вопросы диагностики оптимизма и пессимизма в контексте теории диспозиционного оптимизма / Д. Циринг, К. Эвнина // Психологические исследования. – 2013. – Том 6. №31 <https://doi.org/10.54359/ps.v6i31.674>.
7. Cerezo, M. Personality Profiles and Psychological Adjustment in Breast Cancer Patients / M. Cerezo, M. Blanca, M. Ferragut – Text: electronic // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. - doi: 17. 10.3390/ijerph17249452
8. Derogatis, L.R. Psychological coping mechanisms and survival time in metastatic breast cancer / L.R. Derogatis, M.D. Abelloff, N. Melisaratos – Text: electronic // JAMA – 1979. – Vol. 242(14). – P. 1504-8.
9. Goodwin, P.J. Health-related quality of life and psychosocial status in breast cancer prognosis: analysis of multiple variables / P.J. Goodwin, M. Ennis, L.J. Bordeleau [et al.]. – Text: electronic // J Clin Oncol. – 2004. Vol. 22. – P. 4184-4192. Doi: 10.1200/JCO.2004.12.091
10. Hislop, T.G. The prognostic significance of psychosocial factors in women with breast cancer / T.G. Hislop, N.E. Waxler, A.J. Coldman [et al.]. – Text: electronic // J Chronic Dis. – 1987/ – Vol. 40. – P. 729-735. Doi: 10.1016/00219681(87)90110-X
11. Hjerl, K. Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality / K. Hjerl, E.W. Andersen, N. Keiding [et al.]. – Text: electronic // Psychosomatics. – 2003. – Vol. 44. P. 24–30. Doi: 10.1176/appi.psy.44.1.24
12. Jensen, M.R. Psychobiological factors predicting the course of breast cancer / M.R. Jensen. – Text: electronic // J Pers. – 1987. – Vol. 55. – P. 317–342. Doi: 10.1111/j.1467-6494.1987.tb00439.x
13. Kim, S.Y. Adverse impact of depression and anxiety on mortality in patients with breast cancer / S.Y. Kim, M. Jhon, D.W. Kissane – Text: electronic // Transl Cancer Res. – 2020. – Vol. 9(7). – P. 4046-4051. doi: 10.21037/tcr-20-2205
14. Kroenke, C.H. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis / C.H. Kroenke, L.D. Kubzansky, E.S. Schernhammer – Text: electronic // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 1105-1111. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.2846
15. Lehto, U.S. Baseline psychosocial predictors of survival in localised breast cancer / U.S. Lehto, M. Ojanen, T. Dyba – Text: electronic // Br J Cancer. – 2006. – Vol. 94. – P. 1245-1252. Doi: 10.1038/sj.bjc.6603091
16. Levy, S.M. Survival hazards analysis in first recurrent breast cancer patients: seven-year follow-up. / S.M. Levy, J. Lee, C. Bagley [et al.]. – Text: electronic // Psychosom Med. – 1988. – Vol. 50. – P. 520-528
17. Weihs, K.L. Negative affectivity, restriction of emotions, and site of metastases predict mortality in recurrent breast cancer / K.L. Weihs, T.M. Enright, S.J. Siemens [et al.]. – Text: electronic // Psychosom Res. – 2000. – P. 49. P. 59–68. Doi: 10.1016/S0022-3999(00)00143-4

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00426).

## Сведения об авторах

**Пономарева Ирина Владимировна**, канд. психол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии факультета психологии Национальный исследовательский Томский государственный университет  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, [ivr-csu@yandex.ru](mailto:ivr-csu@yandex.ru), +79085795945, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8600-3533>

**Пахомова Яна Николаевна**, канд. психол. наук, старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии факультета психологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, [sizova159@yandex.ru](mailto:sizova159@yandex.ru), +79514787995, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9000-7238>

**Сергиенко Елена Алексеевна**, д-р психол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории психологии развития субъекта в нормальных и посттравматических состояниях ФГБУН Институт психологии РАН  
Адрес: Российская Федерация, г. Москва, ул. Ярославская, д.13, к.1, [elenas13@mail.ru](mailto:elenas13@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4068-9116>

**Кузнецова Анна Игоревна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории психофизиологии факультета психологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, +79068605614, [ann\\_rad@mail.ru](mailto:ann_rad@mail.ru), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8600-3533>

УДК: 618.3-06:616.98:578.834.1+616.24-001]-008.922.1-091.811

## Процессы апоптоза и гипоксии в плацентах у беременных женщин при COVID-19 и критическом поражении лёгких

Е. Е. Ворopaева, Ю. В. Хайдукова, А. Ю. Холопова, А. А. Алиева, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

## Apoptosis and hypoxia processes in placentas of pregnant women with COVID-19 and critical lung injury

E. E. Voropaeva, Yu. V. Hajdukova, A. Yu. Holopova, A. A. Alieva, E. A. Kazachkova, E. L. Kazachkov

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Аннотация. Актуальность.** Риск развития тяжёлого течения COVID-19 у беременных женщин высок.

Исследование процессов апоптоза и гипоксии в плаценте, оказывающих основополагающее влияние на функционирование плаценты в условиях COVID-19 и поражении лёгких различной тяжести, является важным для принятия решения о тактике ведения пациентки. **Цель исследования:** определение уровня экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора и гипоксия-индуцируемого фактора в плацентах при COVID-19 и критическом поражении лёгких в сравнительном аспекте. **Материал и методы.** Изучен уровень экспрессии AIF и HIF-1 $\alpha$  в плацентах женщин с COVID-19. 1-ю группу составили плаценты 25 женщин с COVID-19 и КПЛ (более 75% КТ-4) после преждевременных родов, индуцированных по тяжести состояния матери, а в каждом третьем случае – в сочетании с дистрессом плода, 2-ю – плаценты 25 пациенток с COVID-19 и поражением лёгких 25-50% (КТ-2) после спонтанных преждевременных родов на этапе реконвалесценции после перенесенной COVID-19. **Результаты исследования.** У пациенток с КПЛ средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении AIF оказалась статистически значимо выше одноимённого показателя в плацентах 2-й группы и составила 66,38 (60,79; 74,51)% ( $p=0,000$ ). Уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  был 17,80 (13,33; 27,33)% и 33,01 (27,63; 35,99)% соответственно группам ( $p=0,000$ ), то есть в плацентах женщин 1-й группы был более чем в 2 раза ниже, чем в плацентах пациенток 2-й группы. **Заключение.** У пациенток с COVID-19 и КПЛ уровень средней площади AIF статистически значимо выше аналогичного параметра в плацентах женщин с COVID-19 и поражением лёгких 25-50% (КТ-2) ( $p=0,000$ ), что может свидетельствовать об энергетическом дефиците клеток цито- и синцитиотрофобласта, обусловленном тяжестью состояния женщин с КПЛ. Напротив, уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  в структурах плацент женщин 1-й группы более чем в 2 раза ниже, чем в плацентах пациенток 2-й группы ( $p=0,000$ ). Выявленные закономерности позволяют рекомендовать как можно более раннее родоразрешение пациенток с COVID-19 и КПЛ, до развития тяжелых гипоксических повреждений в плацентах этих беременных.

**Ключевые слова:** апоптоз; гипоксия; плацента; COVID-19; критические поражения лёгких.

**Abstract. Relevance.** The risk of developing severe COVID-19 in pregnant women is high. The study of the processes of apoptosis and hypoxia in the placenta, which have a fundamental effect on the functioning of the placenta in conditions of COVID-19 and lung damage of varying severity, is important for deciding on the tactics of patient management. **The aim** – determination of the expression level of apoptosis-inducible factor and hypoxia-inducible factor in placentas in COVID-19 and critical lung injury in a comparative aspect. **Material and methods.** The level of expression of AIF and HIF-1 $\alpha$  in the placentas of women with COVID-19 was studied. The 1st group consisted of placentas of 25 women with COVID-19 and CDL (more than 75% CT-4) after premature birth induced by the severity of the mother's condition, and in every third case – in combination with fetal distress, 2nd – placentas of 25 patients with COVID-19 and lung damage of 25-50% (CT-2) after spontaneous premature birth at the stage of convalescence after COVID-19. **The results of the study.** In patients with CDL, the average area of immunopositive structures with respect to AIF turned out to be statistically significantly higher than the same indicator in placentas of the 2nd group and amounted to 66.38 (60.79; 74.51)% ( $p=0.000$ ). The expression level of HIF-1 $\alpha$  was 17.80 (13.33; 27.33)% and 33.01 (27.63; 35.99)%, respectively, in the groups ( $p=0.000$ ), that is, in the placentas of women of the 1st group was more than 2 times lower than in the placentas of patients of the 2nd group. **Conclusion.** In patients with COVID-19 and CDL, the level of the average AIF area is statistically significantly higher than the same parameter in the placentas of women with COVID-19 and lung damage of 25-50% (CT-2) ( $p=0.000$ ), which may indicate an energy deficiency of cyto- and syncytiotrophoblast cells due to the severity of the condition of women with CDL. On the contrary, the level of HIF-1 $\alpha$  expression in the placental structures of group 1 women is more than 2 times lower than in the placentas of group 2 patients ( $p=0.000$ ). The revealed patterns allow us to recommend the earliest possible delivery of patients with COVID-19 and CDL, before the development of severe hypoxic lesions in the placentas of these pregnant women.

**Keywords:** apoptosis; hypoxia; placenta; COVID-19; critical lung injury.



**Введение.** Несмотря на то, что пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COVID-19) закончилась, случаи данной инфекции продолжают регистрироваться, в том числе, у беременных женщин. Как известно, риск развития тяжёлого течения COVID-19 у беременных женщин выше, и большинство научных публикаций свидетельствуют о небывалом росте показателя материнской смертности за три года пандемии COVID-19 [1,2].

Основной клинической формой COVID-19 является вирусная пневмония. Вероятность неблагоприятного исхода повышается с ростом объёма поражения лёгочной ткани и ассоциируется со степенью выраженности дыхательной недостаточности [3]. Критическим поражением лёгких (КПЛ) считается объём поражения лёгочной ткани, установленный с помощью компьютерной томографии, более 75% (КТ-4). У 71,4% беременных женщин COVID-19 с КПЛ протекает в крайне тяжёлой форме, у 28,6% – в тяжёлой. Это связано с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [4]. При этом сведения о структурных изменениях плацент у беременных с COVID-19 и КПЛ имеются в единичных работах [5], а иммуногистохимическое изучение плацент не проводилось. Вместе с тем, исследование процессов апоптоза и гипоксии в плаценте, оказывающих основополагающее влияние на функционирование плаценты в условиях COVID-19 и КПЛ, является целесообразным для принятия решения о тактике ведения пациентки.

Апоптоз может являться ключевым механизмом, осуществляющим комплексный контроль фетоплацентарного роста и развития. Нарушение регуляции апоптоза приводит к снижению числа клеток синцитиотрофобласта, что влечет за собой уменьшение поступления питательных веществ к плоду. При запуске апоптоза путем активации митохондриальных проапоптотических белков (каспазонезависимый путь) важная роль отводится апоптоз-индуцирующему фактору (AIF) [6]. Данный белок высвобождается из митохондриальной мембраны и при входе в ядро рекрутирует или активирует эндонуклеазы для облегчения фрагментации ДНК и конденсации хроматина [7]. Установлено, что AIF, присутствующий в норме только в митохондриях, при попадании за пределы клетки может выполнять роль индуктора воспаления [8].

Высокий уровень экспрессии AIF был выявлен в ворсинчатом трофобласте плаценты, а низкий – в ядрах клеток [9]. Имеются единичные исследования, характеризующие апоптоз в плаценте при преэклампсии и при воспалительных заболеваниях. При этом в доступной литературе отсутствуют сведения о процессах апоптоза в плацентах женщин, страдающих COVID-19 и КПЛ.

Гипоксия матери при COVID-19, прямое цитопатическое действие вируса оказывают негативное влияние на состояние плаценты и, опосредованно, плода. Главным транскрипционным регулятором генов, отвечающих за реакцию на гипоксию, является гипоксия-индуцируемый фактор (HIF), состоящий из 2 субъединиц

–  $\alpha$  и  $\beta$ , существующих в виде множества изоформ, при этом именно субъединица  $\alpha$  является кислород-чувствительной [10]. Это имеет решающее значение во время беременности, когда требуется адекватная доставка кислорода в ткани и клетки для поддержания кислородного гомеостаза. При этом форму HIF-1 $\alpha$  обнаруживают во всех тканях. HIF-1 $\alpha$  может напрямую регулировать экспрессию иммунных генов, оказывая влияние на выработку макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-клеток, поэтому при гипоксии, развитии воспаления, повреждения ткани, ишемии уровень HIF-1 $\alpha$  в клетках увеличивается [11]. HIF-1 $\alpha$  подавляет биогенез митохондрий через снижение активности транскрипционного фактора, контролирующего потребление кислорода митохондриями, а HIF-1-зависимый белок BNIP3 вызывает мембранную деполяризацию, открытие митохондриальной поры и инициирует клеточную гибель по типу апоптоза и некроза [12,13].

Известно, что при беременности экспрессия HIF-1 $\alpha$  происходит в синцитиотрофобласте и ворсинах цитотрофобласта [14]. При этом исследования, демонстрирующие представительство HIF-1 $\alpha$  в плаценте, единичные. Так, А.К. Соснина и др. [15] показали более высокую статистически значимую площадь экспрессии HIF-1 $\alpha$  в плацентах женщин, преодолевших бесплодие методом экстракорпорального оплодотворения и родивших на доношенном сроке. Кроме того, отмечено [16], что экспрессия HIF-1 $\alpha$  в плацентах женщин с плацентарной недостаточностью в три раза выше, чем в группе без признаков плацентарной недостаточности. Сходные данные получили Е.С. Михайлин и др. [17] при исследовании содержания HIF-1 $\alpha$  в плацентах несовершеннолетних женщин с плацентарной недостаточностью.

Содержание HIF-1 $\alpha$  в плаценте матерей с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести не изучено.

**Цель исследования:** определение уровня экспрессии апоптоз-индуцирующего фактора и гипоксия-индуцируемого фактора в плацентах при COVID-19 и критическом поражении лёгких в сравнительном аспекте.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на кафедрах акушерства и гинекологии, патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 2 от 20.09.2021).

Изучен уровень экспрессии AIF и HIF-1 $\alpha$  в плацентах женщин с COVID-19. 1-ю группу составили плаценты 25 женщин с COVID-19 и КПЛ (более 75% КТ-4) после преждевременных родов, индуцированных по тяжести состояния матери, а в каждом третьем случае – в сочетании с дистрессом плода, 2-ю – пла-

центы 25 пациенток с COVID-19 и поражением лёгких 25-50% (КТ-2) после спонтанных преждевременных родов на этапе реконвалесценции после перенесенной COVID-19. Было выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием системы детекции N-Histofine® Simple Stain MAX PO (MULTI) (Japan) с хромогеном DAB. С парафиновых блоков плацент изготавливались срезы толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическая реакция проводилась ручным методом с применением моноклональных антител: для изучения апоптоза – Anti-AIF Antibody (клон SZ05-01, производитель Hangzhou Huaan Biotechnology Co., Ltd; China), для оценки гипоксии в плаценте – HIF-1 $\alpha$  (клон EP118, производитель Epitomics; USA). Визуализацию экспрессии данных маркеров, Просмотр и фотосъёмку микропрепаратов осуществляли на микроскопе Carl Zeiss MicroImaging GmbH Axioskop 40 (Germany) с использованием цифровой камеры Jenoptik ProgRes C10plus (Germany). Количественное исследование для маркера гипоксии (HIF-1 $\alpha$ ) и фактора, индуцирующего апоптоз (AIF), проводили в 5 случайно выбранных полях зрения при увеличении микроскопа 400. Экспрессия антигенов оценивалась по микрофотографиям в программе ImageJ с плагином ICH Profiler. Площадь оценки устанавливалась в программе – 1000 мкм<sup>2</sup>.

Для статистического анализа использовалось среднее значение. Объемная доля окрашенных клеток оценивалась в % (удельный объем окрашенных элементов по данным программы ImageJ  $\times$  100%) при исследовании на площади поверхности микропрепарата равной

1000 мкм<sup>2</sup>. Площадь экспрессии расценивали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах для маркеров с цитоплазматическим окрашиванием и как отношение площади иммунопозитивных ядер к площади всех ядер в поле зрения.

**Результаты исследования.** В ходе иммуногистохимического исследования плацент женщин 1-й и 2-й групп установлена наиболее значительная экспрессия AIF у пациенток с COVID-19 и КПЛ в сравнении с плацентами 2-й группы. Мы зарегистрировали максимальную интенсивность экспрессии в синцитиотрофобласте терминальных ворсин, а минимальную – в стромальных клеточных элементах стволовых ворсин плаценты (рисунок 1). Наиболее выраженная экспрессия отмечена в свободных симпластах, отделившихся от комплексов синцитиотрофобласта в межворсинчатое пространство и окружённых общей краевой мембраной. Не менее интенсивная экспрессия AIF в плацентах женщин 1-й группы обнаружена в так называемых активных синцитиальных «почках». Последние были представлены скоплениями ядер, отделённых друг от друга в пределах единого слоя синцитиотрофобласта. Типичным местом экспрессии AIF был вневорсинчатый цитотрофобласт в составе клеточных островков и базальной пластинки. В плацентах женщин с COVID-19 и поражением лёгких 25-50% (КТ-2) экспрессия AIF была значительно слабее, но регистрировалась в тех же локализациях, что и у женщин 1-й группы.

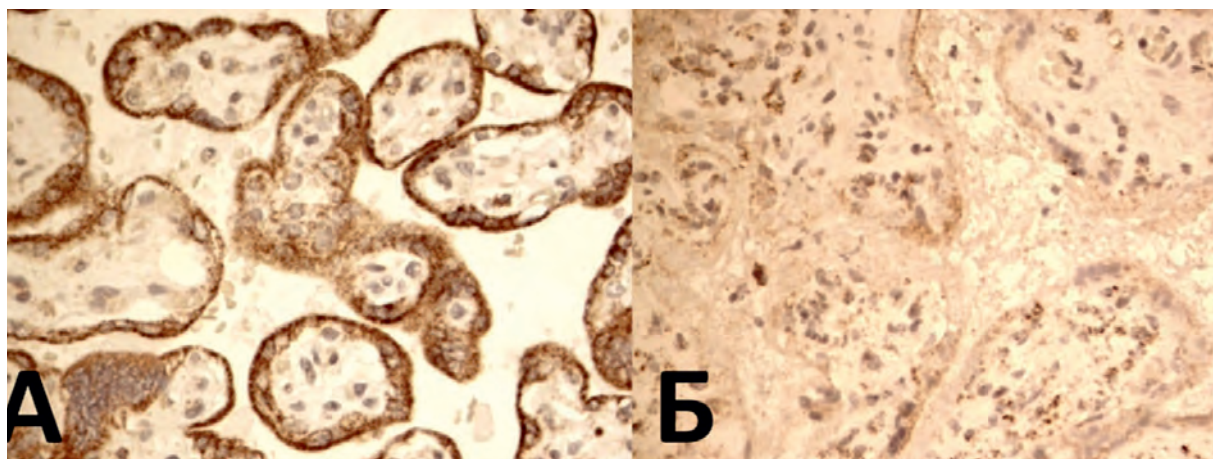


Рисунок 1. Экспрессия рецепторов к AIF в плацентах пациенток 1-й (А) и 2-й (Б) групп

Иммуногистохимический метод с антителами против AIF, полимерная тест-система, А, Б –  $\times$ 200.

Распределение HIF-1 $\alpha$  в плацентах пациенток сравниваемых групп было неравномерным и наблюдалось не только в цитоплазме клеток цито- и синцитиотрофобласта терминальных ворсин, но и в их ядрах (рисунок 2). В плацентах женщин с COVID-19 и поражением лёгких более 75% (КТ-4) экспрессия HIF-1 $\alpha$  была значительно ниже, чем в плацентах 2-й группы, и регистрировалась, главным образом, в клеточных элемен-

тах стромы ворсин, реже – в цитоплазме и ядрах клеток цито- и синцитиотрофобласта. В плацентах пациенток с COVID-19 и поражением лёгких 25-50% (КТ-2) отмечена интенсивная экспрессия HIF-1 $\alpha$  в цитоплазме и ядрах клеток цито- и синцитиотрофобласта, в клетках стромы стволовых ворсин, а также в элементах активных синцитиальных «почках».

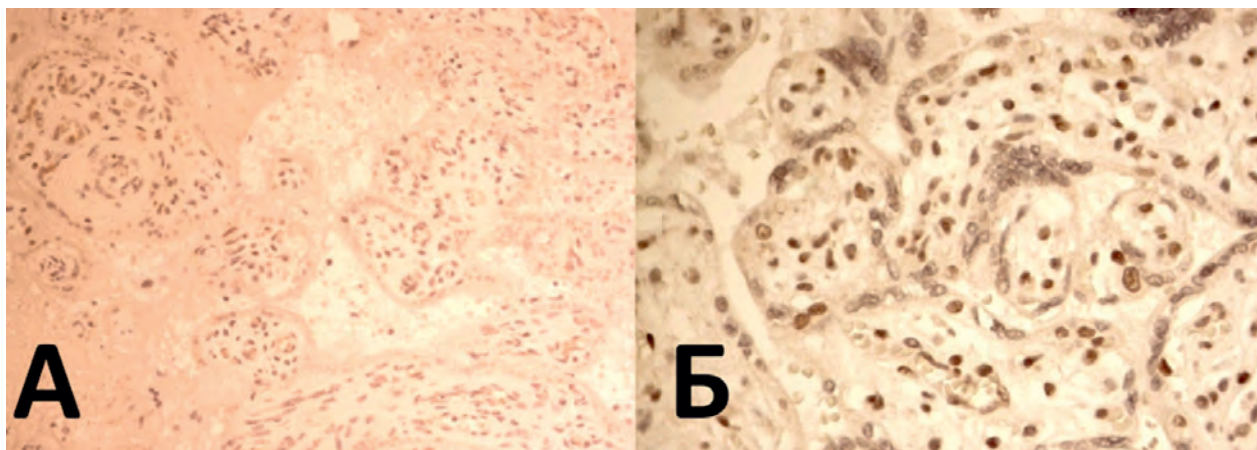


Рисунок 2. Экспрессия рецепторов к HIF-1α в плацентах пациенток 1-й (А) и 2-й (Б) групп

Иммуногистохимический метод с антителами против HIF-1α, полимеразная тест-система, А, Б – х200.

Полученные морфометрические данные о средней площади иммунопозитивных маркёров AIF и HIF-1α в структурах плацент пациенток с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести представлены в таблице.

Как видно из таблицы, у пациенток с КПЛ средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении AIF оказалась статистически значимо выше одноимённого показателя в плацентах 2-й группы и составила 66,38 (60,79; 74,51)% ( $p=0,000$ ). Уровень экспрессии HIF-1α был 17,80 (13,33; 27,33)% и 33,01 (27,63; 35,99)% соответственно группам ( $p=0,000$ ), то есть в плацентах женщин 1-й группы был более чем в 2 раза ниже, чем в плацентах пациенток 2-й группы.

**Обсуждение.** Основываясь на результатах морфометрического анализа средней площади иммунопозитивных маркёров AIF и HIF-1α в структурах плацент пациенток с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести, полагаем, что статистически значимо более высокая экспрессия AIF в плаценте беременных с COVID-19 и КПЛ связана с развитием у этих женщин цитокинового шторма и тканевой гипоксии матери. Это согласуется с мнением других авторов о возможной роли гипоксии в качестве триггера подавления функциональной полноценности митохондрий

и активации апоптоза [18]. Воспалительные изменения потенцируют дисбаланс про- и антиапоптотических механизмов, запуская механизмы повреждения ДНК. Активация митохондриального эффектора апоптоза (AIF) также может играть важную роль в статистически значимо более частом развитии дистресса плода у пациенток с КПЛ.

Полученные нами данные о статистически значимо более высокой экспрессии HIF-1α в цито-, синцитиотрофобласте и клетках стромы плацентарных ворсин пациенток-реконвалесцентов при COVID-19 средней степени тяжести могут свидетельствовать о более выраженном гипоксическом повреждении плаценты, низкой ее устойчивости к гипоксии и длительном расстройстве плацентарного кровообращения. При этом следует отметить интенсивное накопление HIF-1α не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток плаценты пациенток 2-й группы. Мы полагаем, что статистически значимо большее представительство HIF-1α у реконвалесцентов 2-й группы является отражением процессов активации генов гипоксия-зависимых факторов, приводящих к декомпенсированной плацентарной недостаточности и выраженным воспалительным изменениям плаценты у данной категории женщин, что не может не сказаться на функциональном состоянии

Таблица. Экспрессия иммуногистохимических маркёров AIF и HIF-1α в плацентах женщин с COVID-19 и поражением лёгких различной степени тяжести

| Иммуногистохимический маркёр | 1-я группа<br>Me (Q1;Q3) (%) | 2-я группа<br>Me (Q1;Q3) (%) | p     |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| AIF                          | 66,38<br>(60,79; 74,51)      | 56,11<br>(28,04; 63,18)      | 0,000 |
| HIF-1α                       | 17,80<br>(13,33; 27,33)      | 33,01<br>(27,63; 35,99)      | 0,000 |



плода. Это коррелирует с литературными данными о повышении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на активацию ядерных факторов транскрипции при гипоксии [19]. Ряд авторов [11,20] высказывают мнение о том, что при длительной высокой экспрессии HIF-1 $\alpha$  формируются изменения дифференцировки плаценты, что потенцирует нарушение процессов ветвления и ремоделирования спиральных артерий этого органа. По нашим данным, при КПЛ напротив, имело место статически значимо менее выраженное гипоксическое повреждение плаценты, что могло быть обусловлено своевременным родоразрешением пациенток с COVID-19 и КПЛ, что предупредило тяжелые гипоксические изменения в плаценте этих беременных.

**Заключение.** Предпринятое нами исследование характера процессов апоптоза и гипоксии в плацентах у беременных женщин при COVID-19 и поражения лёгких различной тяжести показало разнонаправлен-

ность накопления иммуногистохимических маркёров апоптоза (AIF) и гипоксии (HIF-1 $\alpha$ ) в структурах органа. У пациенток с COVID-19 и КПЛ уровень средней площади маркёра апоптоза AIF статистически значимо выше аналогичного параметра в плацентах женщин с COVID-19 и поражением лёгких 25-50% (КТ-2) ( $p=0,000$ ), что может свидетельствовать об энергетическом дефиците клеток цито- и синцитиотрофобласта, обусловленном тяжестью состояния женщин с КПЛ. Напротив, уровень экспрессии маркёра гипоксии HIF-1 $\alpha$  в структурах плацент женщин 1-й группы более чем в 2 раза ниже, чем в плацентах пациенток 2-й группы ( $p=0,000$ ). Выявленные закономерности позволяют рекомендовать как можно более раннее родоразрешение пациенток с COVID-19 и КПЛ, до развития тяжелых гипоксических повреждений в плацентах этих беременных.

#### Литература

1. Белокриницкая ТЕ, Шмаков РГ, Фролова НИ и др. Материнская смертность в Дальневосточном федеральном округе в допандемическом периоде и за три года пандемии COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2023;(11):87-95.
2. Litman EA, Yin Y, Nelson SJ et al. Adverse perinatal outcomes in a large United States birth cohort during of COVID-19 pandemic. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4(3):100577.
3. Морозов СП, Гомболевский ЕА, Чернина ВЮ и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020;98(6):7-14.
4. Воропаева ЕЕ, Хайдукова ЮВ, Казачкова ЭА и др. Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением лёгких при COVID-19. *Уральский медицинский журнал*. 2024;23(1):90-103.
5. Воропаева ЕЕ, Хайдукова ЮВ, Казачкова ЭА и др. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением лёгких при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(2):109-121.
6. Кузнецова НБ, Буштырева ИО, Дыбова ВС и др. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(4):57-61.
7. Fang J, Zhou G, Zhao H. An apoptosis-inducing factor controls programmed cell death and laccase expression during fungal interactions. *Appl Microbiol Biotechnol* 2024;108(1):135.
8. Zong L, Liang Z. Apoptosis-inducing factor: a mitochondrial protein associated with metabolic diseases: a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023;13(3):609-622.
9. Riddell MR, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. The contribution of apoptosis-inducing factor (AIF) to villous trophoblast differentiation. *Placenta*. 2012;33(2):88-93.
10. Юпатов ЕЮ, Мальцева ЛИ, Зефирова ТП. и др. Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии HIF-1 $\alpha$  у беременных с начальными формами заболевания вен. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):276-286.
11. Albers RE, Kaufman MR, Natale BV. et al. Trophoblast-Specific Expression of Hif-1 $\alpha$  Results in Preeclampsia-Like Symptoms and Fetal Growth Restriction. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2742.
12. Mellor HR, Harris AL. The role of the hypoxia-inducible BH3-only proteins BNIP3 and BNIP3L in cancer. *J Cancer Metastasis Rev*. 2007;(26):553-566.
13. Shigemitsu A, Naruse K, Kobayashi H. Hypoxia Promotes Extravillous Trophoblast Cell Invasion through the Hypoxia-Inducible Factor Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Pathway. *Gynecol Obstet Invest*. 2022;87(3-4):232-241.
14. Павлова НГ, Беженарь ВФ, Большакова МВ. и др. Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ) в плаценте и ткани мозга плодов при хронической плацентарной недостаточности в условиях эксперимента. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):36-44.
15. Соснина АК, Траль ТГ, Крылова ЮС. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерских и женских болезней*. 2016;65(3):43-51.
16. Беженарь ВФ, Павлова НГ, Большакова МВ. и др. Экспрессия гипоксия-индуцируемого фактора (HIF-1 $\alpha$ ) в плацентах при хронической плацентарной недостаточности в конце беременности. *Уральский медицинский журнал*. 2020;188(5):141-145.
17. Михайлин ЕС, Толибова ГХ, Траль ТГ. Морфофункциональные особенности последов у несовершеннолетних женщин. *Журнал акушерских и женских болезней*. 2016;65(5):41-48.
18. Траль ТГ, Толибова ГХ, Коган ИЮ. Имплантационная несостоятельность эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2023;12(1):24-33.
19. Большакова МВ, Беженарь ВФ, Павлова НГ. и др. Современные представления о патогенезе гипоксии плода и роли в нем гипоксия-индуцируемого фактора (HIF). *Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга*. 2019;(1):19-24.
20. East CE, Leader LR, Sheehan P. et al. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(5):CD006174.



## Сведения об авторах

**Воропаева Екатерина Евгеньевна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 (351) 232-01-45; электронная почта: [katya\\_voropaeva@mail.ru](mailto:katya_voropaeva@mail.ru)

**Хайдукова Юлия Владимировна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 (351) 232-01-45; электронная почта: [jumi.06@mail.ru](mailto:jumi.06@mail.ru)

**Холопова Анна Юрьевна**, аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 (351) 232-01-45; электронная почта: [cherry\\_lady33@mail.ru](mailto:cherry_lady33@mail.ru)

**Алиева Алина Авзаловна**, аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 (351) 232-01-45; электронная почта: [alievaa.ak@mail.ru](mailto:alievaa.ak@mail.ru)

**Казачкова Элла Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 (351) 232-01-45; электронная почта: [kazachkovaea@yandex.ru](mailto:kazachkovaea@yandex.ru)

**Казачков Евгений Леонидович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 (351) 232-01-45; электронная почта: [doctorkel@yandex.ru](mailto:doctorkel@yandex.ru)

УДК 616.12.008.313.2-036.865

## Причины частых рецидивов фибрилляции предсердий у женщин трудоспособного возраста

М. Т. Андриянов, О. Е. Ильичева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

## Causes of frequent relapses of atrial fibrillation in women of working age

M. T. Andriyanov, O. E. Ilyicheva

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Аннотация. Цель исследования:** выявить факторы риска, влияющие на частоту рецидивов фибрилляции предсердий у женщин трудоспособного возраста. **Материалы и методы:** проведен анализ клинико-анамнестических данных у 97 женщин, которых мы разделили на 2 группы в зависимости от частоты рецидивов фибрилляции предсердий за период 2010 – 2013 годы. **Результаты:** в зависимости от частоты рецидивов фибрилляции предсердий выявлены различия встречаемости гипертонической болезни в преждевременном семейном анамнезе, малоподвижный образ жизни, избыточное потребление алкоголя, повышенная частота сердечных сокращений в покое при установленном синусовом ритме, артериальная гипертензия, стресс на работе и в семье, тип личности «D», субклинически выраженная депрессия, значительное увеличение размера левого предсердия и умеренное увеличение индекса левого предсердия, ожирения. Было определено влияние на частоту рецидивов фибрилляции предсердий отношения рисков и логистического регрессионного анализа. **Выводы.** Предикторами частых рецидивов фибрилляции предсердий у женщин трудоспособного возраста являются малоподвижный образ жизни, избыточное потребление алкоголя, стресс на работе и в семье, тип личности «D», частота сердечных сокращений в покое более 80 ударов в минуту, артериальная гипертензия, значительное увеличение диаметра левого предсердия и умеренное увеличение индекса левого предсердия, ожирение.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; фактор риска; женщины; трудоспособный возраст.

**Abstract. Arm of the study:** to identify risk factors affecting the frequency of relapses of atrial fibrillation in women of working age. **Materials and methods:** an analysis of clinical and anamnestic data was carried out in 97 women, whom we divided into 2 groups depending on the frequency of relapses of atrial fibrillation for the period 2010 – 2013. **Results:** depending on the frequency of relapses of atrial fibrillation, differences were identified in the incidence of hypertension in a premature family history, sedentary lifestyle, excess alcohol consumption, increased heart rate at rest with established sinus rhythm, arterial hypertension, stress at work and in the family, personality type “D”, subclinical depression, significant increase in left atrium size and moderate increase in left atrium index, obesity. The effect of hazard ratio and logistic regression analysis on the recurrence rate of atrial fibrillation was determined. **Conclusions.** Predictors of frequent relapses of atrial fibrillation in women of working age are a sedentary lifestyle, excessive alcohol consumption, stress at work and in the family, personality type “D”, resting heart rate more than 80 beats per minute, arterial hypertension, significant increase in diameter left atrium and a moderate increase in the left atrium index, obesity.

**Keywords:** atrial fibrillation; risk factor; women; working age.

**Введение.** Одно из самых частых нарушений ритма сердца, с которым приходится сталкиваться врачу терапевту в своей повседневной практике - фибрилляция предсердий (ФП) – [1,2]. ФП страдает около 2% населения планеты, прогнозируется дальнейшее увеличение ее распространенности с возрастанием частоты рецидивов ФП, что обусловлено улучшением ее диагностики, большим числом факторов риска развития данной аритмии, а также тенденцией к увеличению средней продолжительности жизни. [3,4,5].

У женщин с рецидивами ФП риск развития ишемического инсульта выше, чем у мужчин в 4,6 раза, а риск смерти выше в 2 раза [5]. Женский пол является независимым фактором риска развития инсульта при ФП, и независимо от формы аритмии увеличивают его в одинаковой степени [9, 10].

В современных рекомендациях по диагностике и лечению ФП не выделяются факторы риска, влияющие

на частоту рецидивов аритмии, а работы, посвященные решению этой проблемы, направлены на изучение структурных изменений сердца [11]. Влияние различных факторов на риск рецидива ФП чаще изучается у больных, подвергнутых хирургическому лечению аритмии. В 2020 году Nebojsa M. С соавторами представили результаты работы по влиянию изменяемых факторов риска на возникновение и течение ФП. По данным авторов пиаглитазон эффективен для ФП у больных сахарным диабетом 2-го типа после радиочастотной абляции, повышая ее эффективность до 86,3% против 70,7% и снижение потребности в повторной абляции с 24,2% до 9,8% по сравнению с группой лиц, получающих другое лечение диабета. При изучении влияния отказа от курения были установлены незначительные различия в отношении профилактики рецидивов аритмии после катетерной абляции: риск рецидива аритмии 58% против 61% у продолжающих курить

[12]. Поэтому, по нашему мнению, выявление дополнительных предикторов риска развития ФП у женщин трудоспособного возраста является важным для своевременной и рациональной терапии.

**Цель исследования:** изучить влияние факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), психосоциальных факторов и ассоциирующихся с ФП состояний на частоту пароксизмов аритмии у женщин трудоспособного возраста.

**Материалы и методы.** Было проведено наблюдательное аналитическое исследование по типу случай-контроль на базе когортного (case-cohort study). В исследование были включены 97 женщин с пароксизмальной формой ФП в период с 2010 г. по 2013 г. Контрольная группа была составлена из практически здоровых женщин, не имеющих приступов ФП, без хронических заболеваний внутренних органов и метаболических нарушений, проходивших диспансерный осмотр в поликлинике. Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава, от всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от частоты развития приступов данной аритмии в течение последующего года после включения в исследование и в соответствии с европейскими и национальными рекомендациями по диагностике и лечению ФП [13, 14] все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 43 пациента с частыми рецидивами ФП (чаще 1 раза в месяц), 2 группа – 54 пациента с нечастыми рецидивами ФП (от 1 раза в месяц до 1 раза в год). Медиана (Ме) возраста исследуемых женщин составила 52 года (Ме = 52, 25-, 75-перцентили 50-53). Все группы были сопоставимы по возрасту.

Число рецидивов ФП определялось как сумма числа вызовов скорой медицинской помощи к данному пациенту и/или числа обращений в поликлинику, во время которых была зафиксирована ФП электрокардиографическим (ЭКГ) методом в течение 12 месяцев после включения в данное исследование, с последующим самостоятельным или медикаментозным восстановлением синусового ритма.

Обследование проводилось поэтапно и включало в себя: клинико-anamnestическое исследование, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КГ), ультразвуковая доплерография брахицефальных артерий (УЗДГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, лабораторные исследования, изучение психоэмоционального, социально-экономического статуса, консультации специалистов по показаниям. При наличии показаний проводились дополнительные исследования: холтеровское мониторирование (ХМ), проба с физической нагрузкой, рентгенологические исследования. Демографические, антропометрические, клинико-лабораторные, инструментальные и психоэмоциональные показатели изучались при включении субъекта в исследование.

В результате комплексного обследования из выявленных заболеваний были выделены ассоциирующиеся с ФП состояния: артериальная гипертензия (АГ),

клинически выраженная сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции, ожирение, сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП) [11,13,14]. В соответствии с задачами исследования в дальнейшем изучались только выделенные состояния и факторы риска развития и прогрессирования ССЗ, указанные в рекомендациях, и их влияние на частоту рецидивов ФП двумя методами: расчет отношения рисков (ОР) и методом логистической регрессии. Для определения предикторов частых рецидивов ФП проведено сравнение полученных результатов. При установленном влиянии двумя различными методами показатель считался предиктором частых рецидивов ФП у женщин трудоспособного возраста.

В соответствии с международными рекомендациями в качестве факторов риска развития и прогрессирования ССЗ были исследованы преждевременный семейный анамнез развития ССЗ, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, избыточное употребление алкоголя, табакокурение, дислипидемия, частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое при установленном синусовом ритме [15].

Преждевременный сердечно-сосудистый анамнез устанавливался при наличии подтвержденной ИБС, ишемического инсульта, гипертонической болезни (ГБ) и СД у мужчин до 55 лет или женщин до 65 лет, находившимися или находящимися в первой степени родства с включенной в исследование женщиной [15].

Степени физической активности разделялись на низкую и адекватную. Адекватной считалась активность 30 минут в день или более, как минимум 5 раз в неделю, эквивалентная ускоренной ходьбе или медленному бегу трусцой [15]. Во всех остальных случаях образ жизни считался малоподвижным.

Рациональным считалось питание, которое соответствовало следующим характеристикам: насыщенные жирные кислоты составляли <10% суточной калорийности и замещались полиненасыщенными жирными кислотами; употребление < 5 г поваренной соли в день; 30 – 40 г пищевых волокон в день из цельнозерновых продуктов, овощей и фруктов; 200 г фруктов в день (2-3 порции); 200 г овощей в день (2-3 порции); рыба, по крайней мере, 2 раза в неделю, в один из приемов должна быть жирная рыба; калорийность питания должна быть ограничена и достаточна для поддержания (или достижения) нормальной массы тела: индекс массы тела (ИМТ) < 25 кг/м<sup>2</sup>. Питание, не соответствующее вышеуказанным характеристикам, считалось нерациональным [15].

Доза алкоголя считалась избыточной при употреблении более 10 г этанола в день [15]. Расчет дозы проводился по критериям теста AUDIT, разработанного Всемирной организацией здравоохранения [16].

Куращими считали женщин, выкуривших за свою жизнь более 100 сигарет и курящих ежедневно или иногда. Никогда не курившими считались лица, кото-

рые не выкурили 100 сигарет. Данные критерии соответствуют критериям, использованным в проектах BRFS (2000), FINBALT, CINDI [17, 18, 19].

Психосоциальные факторы риска, такие как низкий социально-экономический статус, стресс на работе и в семье, социальная изоляция, депрессия, тревога, враждебность и тип личности «D» изучались с помощью опросника, рекомендованного Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциации кардиоваскулярной профилактики и реабилитации [20].

Для оценки тяжести депрессии и тревоги использовалась шкала HADS. Данная шкала рекомендована к использованию в общесоматической практике PHMOT [21]. Границы уровней тревоги и депрессии определялись по следующим критериям: 0-7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Уровень артериального давления (АД) определялся соответствии с правилами измерения АД [22] после 5 минутного отдыха в положении сидя на амбулаторном приеме.

Интерпретация данных ЭКГ проводилась по стандартной схеме.

ХМ проводилось на системе «Кардиотехника-04-АД 3» (ЗАО «Инкарт», С. Петербург). Длительность записи составляла 24 часа.

Структурно-функциональные параметры отделов сердца оценивались на ультразвуковом аппарате доплер-ЭХО КГ «VIVID-7» фирмы «General Electric»

с датчиком с изменяемой частотой от 2 до 3,5 МГц и РW-доплером той же фирмы. Исследование проводилось в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества совместно с Европейской эхокардиографической ассоциацией [23, 24].

Дислипидемию определяли согласно критериям ВНОК [25].

Для исключения или подтверждения нарушения функции щитовидной железы изучались уровни ТТГ, Т3 и Т4.

Наличие ХБП устанавливалось на основании критериев, указанных в национальных рекомендациях [31].

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows 7 с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0» Copyright© StatSoft, Inc. 1984-2001, USA. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , когда вероятность различия превышала 95%.

**Результаты и обсуждение.** Анализ изученных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и психосоциальных факторов риска выявил различия по таким показателям, как: ГБ в преждевременном семейном анамнезе, малоподвижный образ жизни, избыточное потребление алкоголя, стресс на работе и в семье и тип личности «D». Выявленные различия представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Факторы риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и психосоциальные факторы риска (абс)

| Изучаемый показатель                                            | 1 группа частые рецидивы (n=43) | 2 группа нечастые рецидивы (n=54) | Контрольная группа (n=45) |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Гипертоническая болезнь в преждевременном семейном анамнезе (%) | 41 (95,4%)                      | 43 (79,6%)                        | 21 (46,7%)                |
| $p_{1-2} = 0,02; p_{1-к} = 0,001; p_{2-к} = 0,006$              |                                 |                                   |                           |
| Малоподвижный образ жизни (%)                                   | 39 (90,7%)                      | 39 (72,2%)                        | 29 (64,4%)                |
| $p_{1-2} = 0,02; p_{1-к} = 0,003; p_{2-к} = 0,27$               |                                 |                                   |                           |
| Избыточное потребление алкоголя (%)                             | 9 (20,9%)                       | 3 (5,6%)                          | 2 (4,4%)                  |
| $p_{1-2} = 0,02; p_{1-к} = 0,02; p_{2-к} = 0,59$                |                                 |                                   |                           |
| Стресс на работе и в семье (%)                                  | 31 (72,1%)                      | 25 (46,3%)                        | 25 (55,6%)                |
| $p_{1-2} = 0,009; p_{1-к} = 0,11; p_{2-к} = 0,84$               |                                 |                                   |                           |
| Тип личности «D» (%)                                            | 15 (34,9%)                      | 8 (14,8%)                         | 6 (13,3%)                 |
| $p_{1-2} = 0,02; p_{1-к} = 0,02; p_{2-к} = 0,53$                |                                 |                                   |                           |



Таблица 2.

Показатели тревоги и депрессии у женщин трудоспособного возраста с рецидивами фибрилляции предсердий

| Изучаемый показатель                                                       | 1 группа<br>частые<br>рецидивы<br>(n= 43) | 2 группа<br>нечастые<br>рецидивы<br>(n= 54) | Контрольная группа<br>(n=45) |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|
| Средний шкальный показатель уровня депрессии в группе (25-; 75-перцентили) | 8,0<br>[7,0 – 10,0]                       | 8,0<br>[5,0 – 8,0]                          | 8,0<br>[4,0 – 8,0]           |
| $p_{1-2} = 0,008; p_{1-к} = 0,006; p_{2-к} = 0,62$                         |                                           |                                             |                              |
| Средний шкальный показатель тревоги в группе (25-; 75-перцентили)          | 8,0<br>[8,0 – 9,0]                        | 8,0<br>[8,0 – 8,0]                          | 8,0<br>[4,0 – 8,0]           |
| $p_{1-2} = 0,002; p_{1-к} = 0,0001; p_{2-к} = 0,001$                       |                                           |                                             |                              |
| Субклинически выраженная депрессия (абс., %)                               | 32 (74,4%)                                | 30 (55,6%)                                  | 23 (51,1%)                   |
| $p_{1-2} = 0,04; p_{1-к} = 0,02; p_{2-к} = 0,41$                           |                                           |                                             |                              |

При изучении тревоги и депрессии у женщин трудоспособного возраста с рецидивами ФП были установлены различия между группами с частыми и нечастыми рецидивами аритмии по таким показателям, как средний шкальный показатель уровня депрессии и тревоги в группе, а также по числу женщин с субклинически выраженной депрессией. Выявленные различия представлены в таблице 2.

Было установлено влияние на частоту рецидивов

аритмии оказывают малоподвижный образ жизни, избыточное потребление алкоголя, стресс на работе и в семье, ЧСС в покое более 80 ударов в 1 мин, тип личности «D», субклинически выраженная депрессия. Относительный риск возникновения частых рецидивов ФП от воздействия оказывающих влияние факторов риска у женщин трудоспособного возраста представлена на рисунке 1.

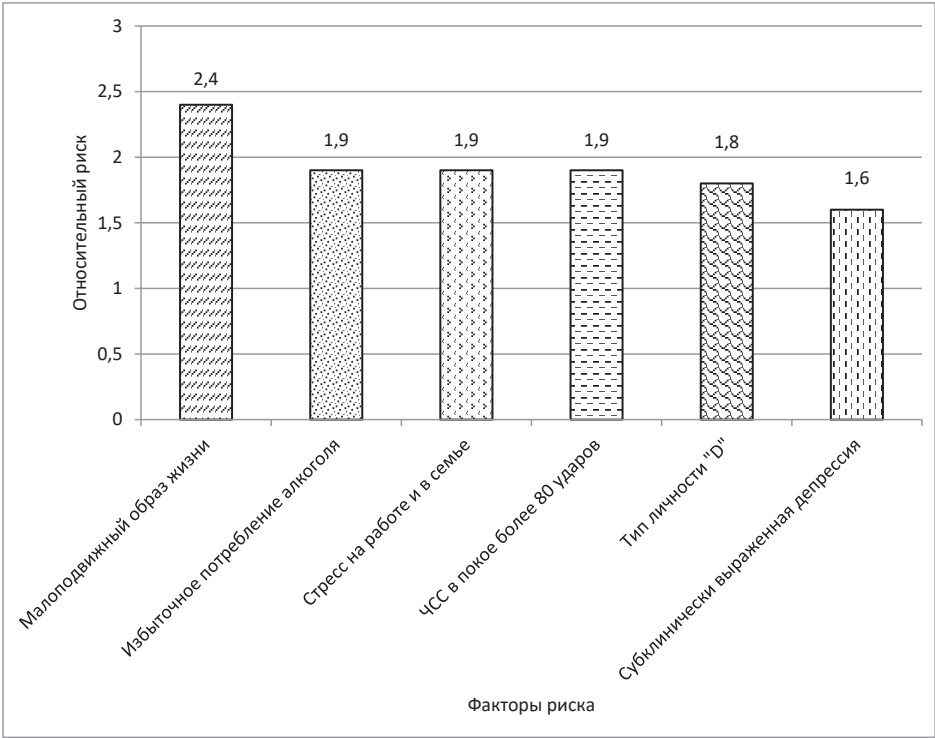


Рисунок 1. Относительный риск возникновения частых рецидивов фибрилляции предсердий у женщин трудоспособного возраста в зависимости от воздействия оказывающих влияние факторов риска

Наибольшее влияние на частоту приступов ФП имеет малоподвижный образ жизни (ОР = 2,4; 95% ДИ [1,1 – 5,8]). Далее следуют избыточное потребление алкоголя (ОР = 1,9; 95% ДИ [1,2 – 2,8]), стресс на работе и в семье (ОР = 1,9; 95% ДИ [1,1 – 3,2]), ЧСС более 80 ударов в 1 минуту в покое (ОР = 1,9; 95% ДИ [1,3 – 2,7]), тип личности «D» (ОР = 1,8; 95% ДИ [1,2 – 2,7]), субклинически выраженная депрессия (ОР = 1,6; 95% ДИ [1,1 – 2,8]).

Влияние исследованных факторов риска возникновения ССЗ на частоту рецидивов ФП у женщин трудоспособного возраста было изучено методом логистического регрессионного анализа. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, методом логистической регрессии у женщин трудоспособного возраста с рецидивами ФП было установлено влияние на частоту приступов аритмии гипертонической болезни в семейном анамнезе (P = 0,04), малоподвижного образа жизни (P = 0,02), избыточного потребления алкоголя (P = 0,02), ЧСС в покое более 80 ударов в минуту (P = 0,008), стресса на ра-

боте и в семье (P = 0,01), типа личности «D» (P = 0,04), значительного увеличения диаметра левого предсердия (P = 0,003), умеренного увеличения индекса левого предсердия (P = 0,001), артериальной гипертензии (P = 0,0001), длительности анамнеза артериальной гипертензии (P = 0,0001), ожирения (P = 0,04).

На основании комплексного анализа данных установлены предикторы риска развития частых рецидивов ФП у женщин трудоспособного возраста. Таковыми являются: артериальная гипертензия (ОР = 2,6; p = 0,0001), малоподвижный образа жизни (ОР = 2,4, p = 0,02), избыточное потребление алкоголя (ОР = 1,9, p = 0,02), ЧСС в покое более 80 ударов в минуту (ОР = 1,9, p = 0,008), стресс на работе и в семье (ОР = 1,9, p = 0,01) и тип личности «D» (ОР = 1,8, p = 0,04), значительное увеличение диаметра ЛП (ОР = 2,0, p = 0,003), умеренное увеличение ИЛП (ОР = 2,2; p = 0,001), ожирение (ОР = 1,7; p = 0,04).

#### Выводы:

1. Факторами риска развития и прогрессирования ССЗ, оказывающими влияние на частоту рецидивов

Таблица 3.

Влияние исследованных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на частоту рецидивов фибрилляции предсердий у женщин трудоспособного возраста методом логистической регрессии

| Изучаемые показатели                                          | Beta | Std.Err.of Beta | $\beta$ | Std.Err.of $\beta$ | $r^2$ | Уровень значимости P |
|---------------------------------------------------------------|------|-----------------|---------|--------------------|-------|----------------------|
| Гипертоническая болезнь в семейном анамнезе                   | 0,21 | 0,1             | 0,32    | 0,15               | 0,04  | 0,04                 |
| Малоподвижный образ жизни                                     | 0,23 | 0,1             | 0,29    | 0,12               | 0,05  | 0,02                 |
| Избыточное потребление алкоголя                               | 0,23 | 0,1             | 0,35    | 0,15               | 0,05  | 0,02                 |
| Частота сердечных сокращений в покое более 80 ударов в минуту | 0,3  | 0,1             | 0,3     | 0,12               | 0,06  | 0,008                |
| Стресс на работе и в семье                                    | 0,26 | 0,1             | 0,26    | 0,1                | 0,07  | 0,01                 |
| Тип личности «D»                                              | 0,21 | 0,1             | 0,25    | 0,12               | 0,04  | 0,04                 |
| Значительное увеличение диаметра левого предсердия            | 0,3  | 0,1             | 0,3     | 0,1                | 0,09  | 0,003                |
| Умеренное увеличение индекса левого предсердия                | 0,33 | 0,1             | 0,44    | 0,13               | 0,12  | 0,001                |
| Артериальная гипертензия                                      | 0,39 | 0,1             | 0,43    | 0,1                | 0,15  | 0,0001               |
| Длительность анамнеза артериальной гипертензии                | 0,39 | 0,09            | 0,09    | 0,02               | 0,15  | 0,0001               |
| Ожирение                                                      | 0,24 | 0,01            | 0,24    | 0,1                | 0,02  | 0,04                 |

ФП у женщин трудоспособного возраста, стали ранее развитие ГБ у родственников первой степени родства избыточное потребление алкоголя, повышенная ЧСС в покое более 80 в 1 мин.

2. В структуре психосоциальных факторов, влияющих на частоту рецидивов ФП у женщин трудоспособного возраста, оказались стресс на работе и в семье, тип личности «D», субклинически выраженная депрессия.

3. На основании данных комплексного анализа предикторами риска развития частых рецидивов ФП у

женщин трудоспособного возраста являются малоподвижный образ жизни (ОР = 2,4;  $p = 0,02$ ), избыточное потребление алкоголя (ОР = 1,9;  $p = 0,02$ ), ЧСС более 80 ударов в минуту в покое (ОР = 1,9;  $p = 0,009$ ), стресс на работе и в семье (ОР = 1,9;  $p = 0,01$ ), тип личности «D» (ОР = 1,8;  $p = 0,04$ ), значительное увеличение диаметра ЛП (ОР = 2,0;  $p = 0,003$ ) и умеренное увеличение ИЛП (ОР = 2,2;  $p = 0,001$ ), АГ (ОР = 2,6;  $p = 0,0001$ ), ожирение (ОР = 1,7;  $p = 0,04$ ).

#### Литература

1. Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Костарева А.А. Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии: современные аспекты эпидемиологии, факторов риска, патогенеза и фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2018;(5): 34-39.
2. Gutierrez A., Norby F.L., Maheshwari A., et al. Association of abnormal P-wave indices with dementia and cognitive decline over 25 Years: ARIC-NCS (The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc*. 2019 Dec 17;8(24): e014553 [www.ncbi.nlm.gov.ezproxy.u-pec.fr](http://www.ncbi.nlm.gov.ezproxy.u-pec.fr)
3. Merella P., Lorenzoni G., Delitala A.P. et al. Left atrial appendage occlusion in high bleeding risk patients. *J Interv Cardio* 2019; 2019:67.04031 doi:10.1155/2019/6704031 [www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.u-pec.fr](http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.u-pec.fr)
4. Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Воеводина Н.Ю. и др. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium medicum*. 2018; 20(5): 8-16.
5. Морозова Т.Е., Коньшко Н.А. Комплексный подход к лечению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Место ривароксабана. *Consilium Medicum*. 2019; 21(5): 51-56.
6. Benedetti G., Nekcia M., Agatti L. Direct oral anticoagulants use in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: state of evidence. *Minerva Cardioangiologia* 2018; 66(3): 301-13.
7. Biba I.F., Baranchuk A., Braunwald F., et al. Atrial failure as a clinical entity: Jacc Review Topic of the week. *J.Am Coll Cardiol*. 2020. Jan 21;75(2): 222-232.
8. Hindricks G., Sepehri Shamioo A., Lenarczy K.R., et al. Catheter ablation of atrial fibrillation: current status techniques, outcomes and challenges. *Kardiol Pol*. 2018; 76(12): 1680-1686.
9. Stacy Z.A., Richter S.K. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Treatment Outcomes and Dosing in Special Populations. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018 Sep; 12 (9):247-262.
10. Li Y.G., Lip G. Stroke prevention in atrial fibrillation: State of the art. *Int J Cardiol*. 2019 15 июля; 287: 201-209.
11. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* (2016) 37 (38): 2893-2962.
12. Mujovic N., Marinkovic M., Mihajlovic M., et al. Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Risk factor modification for the primary and secondary prevention of atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. 2020 Mar 25; 78(3):181-191.
13. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *EUR Heart J*. 2010 Oct; 31 (19):2369-429.
14. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – прил. к № 4. – С. 4-80.
15. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart Journal* (2016) 37, 2315–2381.
16. Kallmen, H. Psychometric Properties of the AUDIT, AUDIT-C, CRAFFT and ASSIST-Y among Swedish Adolescents / H. Kallmen, A.H. Berman, N. Jayaran-Lindstron // *Eur Addict Res*. – 2019. – Vol.25, №2. – P. 68-77.
17. Plurphanswat N., Kaestner R., Rodu B., et al. The Effect of Smoking on Mental Health. *Am J Health Behav*. 2017 Jul 1;41(4):471-483.
18. Klumbiene J., Sakyte E., Petkeviciene J., et al. The effect of tobacco control policy on smoking cessation in relation to gender, age and education in Lithuania, 1994-2010. *BMC Public Health*. 2015 25 февраля; 15: 181. doi: 10.1186 / s12889-015-1525-8-да. PMID: 25886060. [Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)
19. Bergdolt H., Wiesemann A., Topf G., et al. [CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention) in Germany. A Model for Life Style Oriented, Medical Primary Care for the Population]. *Z Arztl Fortbild (Jena)*. 1996 Jun; 90 (4):339-46.
20. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества Кардиологов (пересмотр 2012 г.). Российский кардиологический журнал. 2012; 4(96).
21. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний : рекомендации / С.А. Бойцов, А.Г. Чучалин, Г.П. Арутюнов [и др.]. – Москва : Гос. науч.-исслед. центр профилактической медицины, 2013. – 40 с.
22. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации "Диагностика и лечение артериальной гипертензии" / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.] // *Кардиологический вестн*. – 2015. – №1. – С. 3-30.
23. Кардиология : нац. рук. / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – Москва: ГЭОТАР- Медиа, 2010. – 1232 с.
24. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* (2006) 7: 79-108.
25. Национальные клинические рекомендации : сборник / под ред. Р.Г. Оганова; Всероссийское науч. о-во кардиологов. – 3-е изд. – Москва : Силиция-Полиграф, 2010. – 592 с.

26. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, №7 (81). – С. 379-472.
27. Keke L.M., Samouda H., Jacobs J., et al. Body Mass Index and Childhood Obesity Classification Systems: A Comparison of the French, International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) References. Rev Epidemiol Sante Publique. 2015 Jun; 63 (3):173-82.
28. Трошина, Е.А. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба / Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, В.Э. Ванушко [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т.10, №3. – С. 8-19.
29. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва : Мед. информ. агентство, 2011. – 808 с.
30. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). GOLD [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
31. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т.16, №1. – С. 89-115.
32. Смирнова, М.Д. Какие «новые» факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска / М.Д. Смирнова, И.В. Барина, Т.В. Фофанова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17, №6. – С. 77-85.

#### Сведения об авторах

**Андриянов Михаил Тимофеевич**, кан. мед. наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес г. Челябинск, ул. Воровского, 66, телефон +7 (351) 2320075, электронная почта [kaf.bgd-smp@yandex.ru](mailto:kaf.bgd-smp@yandex.ru)

**Ильичева Ольга Евгеньевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта [Olga-ilicheva2020@rambler.ru](mailto:Olga-ilicheva2020@rambler.ru)



УДК: 615.012.07-02:616-092

**Роль элективной дисциплины в формировании профессиональных компетенций у обучающихся по специальности «Фармация» на кафедре патофизиологии****М. А. Ильиных, Л. В. Воргова, М. С. Бойко, М. В. Осиков**

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

**The role of elective discipline in the formation of professional competencies among students in the specialty "Pharmacy" at the Department of Pathophysiology****M. A. Ilinykh, L. V. Vorgova, M. S. Boyko, M. V. Osikov**

FSBEI HE SUSMU MOH Russia, Chelyabinsk, Russia

**Аннотация.** В статье представлена роль элективной дисциплины «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств» в формировании профессиональных компетенций у обучающихся по специальности «Фармация» для работы на предприятиях фармацевтической и медицинской отрасли и проведения доклинических исследований новых лекарственных средств в соответствии со «Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года». Необходимость данной элективной дисциплины у обучающихся по специальности «Фармация» обусловлена тем, что количество аудиторных часов не позволяет в полной мере и на достаточном уровне освоить дисциплину «Патология». Элективная дисциплина будет включать изучение общетоксического действия лекарственных средств, доклиническую оценку эффективности лекарственных средств, влияющих на гемостаз, на эндотелий кровеносных сосудов, применяемых для коррекции сахарного диабета, метаболического синдрома и др. Введение в учебный процесс наряду с обязательными дисциплинами элективной дисциплины будет способствовать расширению практической подготовки выпускников фармацевтического факультета, освоению необходимых компетенций и определению выбора профессиональной направленности. В частности, формированию знаний об эффективности доклинических испытаний при разработке новых лекарственных средств, умения в проведении доклинической оценки эффективности при разработке новых лекарственных средств, навыков использования и критического анализа нормативной, справочной и научной литературы при решении профессиональных задач, обработки и интерпретации полученных результатов.

**Ключевые слова:** элективная дисциплина; доклинические исследования; лекарственные средства; разработка лекарственных средств; профессиональные компетенции.

**Abstract.** The article presents the role of the elective discipline "Preclinical assessment of effectiveness in the development of new medicines" in the formation of professional competencies for students in the specialty "Pharmacy" to work at pharmaceutical and medical enterprises and conduct preclinical research of new medicines in accordance with the "Strategy for the development of the pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period up to 2030". The need for this elective discipline among students of the specialty "Pharmacy" is due to the fact that the number of classroom hours does not allow them to fully and at a sufficient level master the discipline "Pathology". The elective discipline will include the study of the general toxic effect of medicines, preclinical evaluation of the effectiveness of medicines that affect hemostasis, the endothelium of blood vessels used to correct diabetes mellitus, metabolic syndrome, etc. The introduction of an elective discipline into the educational process, along with mandatory disciplines, will contribute to the expansion of practical training of graduates of the Faculty of Pharmacy, the development of necessary competencies and the determination of the choice of professional orientation. In particular, the formation of knowledge about the effectiveness of preclinical trials in the development of new medicines, the ability to conduct a preclinical assessment of effectiveness in the development of new medicines, skills in the use and critical analysis of normative, reference and scientific literature in solving professional problems, processing and interpretation of the results obtained.

**Keywords:** elective discipline; preclinical research; medicines; drug development; professional competencies.

**Введение.** Доклинические исследования являются неотъемлемым этапом создания лекарственных средств. Их результаты напрямую влияют на возможность дальнейшей разработки лекарственных средств, определяют стратегию и тактику клинических исследований. Правительством Российской Федерации 7 июня 2023 года утверждена «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года» [4]. Первым поло-

жением Стратегии является «разработка, внедрение и применение лекарственных средств для медицинского применения, в том числе новых». Для реализации данного положения фармацевтической промышленности предстоит решить ряд задач: модернизировать высшие учебные заведения (фармацевтические, медицинские), создать научно-исследовательский потенциал для выпуска фармацевтической продукции, ввести на рынок инновационную продукцию, обеспечить кадрами от-

ественную фармацевтическую промышленность и медицинскую отрасль [1]. Для успешного решения этих задач требуется подготовка специалистов, владеющих теоретическими знаниями и практическими навыками при работе на предприятиях фармацевтической и медицинской отрасли, в том числе способных проводить доклинические исследования новых лекарственных средств [5].

Согласно результатам реализации стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года, на территории РФ в 53 городах и в 68 учебных учреждениях проводилась подготовка кадров для фармацевтической отрасли. Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск) вошел в число таких учебных организаций и в настоящее время обеспечивает подготовку обучающихся по специальности «Фармация». Структурным подразделением Университета является медицинский колледж, который также осуществляет подготовку кадров для фармацевтической отрасли по образовательной программе среднего профессионального образования по специальности «Фармация». В соответствии с требованиями Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности «Фармация» основная профессиональная образовательная программа должна включать дисциплины базовой части и дисциплины части учебного плана, формируемой участниками образовательных отношений [3].

На кафедре патофизиологии в Южно-Уральском государственном медицинском университете реализуется образовательная программа базовой части для обучающихся по специальности «Фармация» – «Патология». Цель освоения данной дисциплины заключается в формировании знаний об общих закономерностях развития (возникновения, течения, исхода) и принципах профилактики и лечения болезней, а также предболезни, патологических состояний, патологических процессов и патологических реакций. Количество аудиторных часов считаем не позволяющим в полной мере и на достаточном уровне освоить дисциплину «Патология». В связи с чем появилась необходимость разработки рабочей программы и введения в образовательный процесс для обучающихся по специальности «Фармация» элективной дисциплины «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств». Для усиления практической направленности в подготовке выпускников и повышения их профессиональной компетентности, в учебный процесс включена часть учебного плана, формируемая участниками образовательных отношений. По специальности 33.05.01 «Фармация», в частности на кафедре патофизиологии ЮУГМУ это элективная дисциплина «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств», на которую отведено 108 часов (3 зачетные единицы). Данная дисциплина реализуется на кафедре с 2023/24 учебного года.

Цель работы: рассмотреть потенциальную возможность формирования профессиональных компетенций у обучающихся по специальности «Фармация» путем внедрения в учебный процесс элективной дисциплины «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств» на кафедре патофизиологии в ФГБОУ ЮУГМУ Минздрава России.

Объект исследования: процесс формирования профессионально-значимых качеств (компетенций) и индивидуальных достижений у обучающихся по специальности «Фармация».

Целью освоения дисциплины «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств» является формирование у обучающихся компетенций в экспертно-аналитической области при разработке новых лекарственных средств. Среди перечня профессиональных компетенций, представленных в ФГОС ВО по специальности «Фармация» утвержденном приказом Минобрнауки России от 27 марта 2018 г. № 219 была выбрана группа ПК-4. Изучение теоретических основ дисциплины «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств» позволяет сформировать знания об эффективности доклинических испытаний при разработке новых лекарственных средств, умения в проведении доклинической оценки эффективности при разработке новых лекарственных средств, навыки использования и критического анализа нормативной, справочной и научной литературы при решении профессиональных задач, обработки и интерпретации полученных результатов.

Основными формами образовательного процесса в Университете, в том числе и в рамках вариативной дисциплины, являются лекции, практические занятия и самостоятельная работа обучающихся [2]. Для формирования профессиональных компетенций в разработанной преподавателями кафедры патофизиологии рабочей программе элективной дисциплины «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств» предусмотрено проведение практических занятий в учебной лаборатории кафедры на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ЮУГМУ. Вместе с обучающимися в составе студенческого научного кружка кафедры и профессорско-преподавательским составом планируется погружение будущих провизоров в «профессиональную среду», знакомство с используемыми моделями патологии в организме человека в общемировой практике: *in silico* (компьютерная модель), *in vitro* (клеточная культура), *in vivo* (исследования на животных). Обучающиеся будут проводить эксперименты, моделировать патологию у лабораторных животных (с учетом пола, возраста, массы), работать с биоматериалом *in vivo*, *in vitro* (кровь, сыворотка, образцы тканей), изучать методы оценки повреждения тканей, органов и систем организма, оценивать и интерпретировать полученную информацию.

На практических занятиях планируется изучение вопросов организации, оснащения экспериментальной работы в условиях лаборатории, выбора животных и их содержания, безопасности лекарственных средств, основ фармакодинамики и фармакокинетики, интерпретации результатов экспериментального исследования. Содержание лекционных, практических занятий и самостоятельной работы элективной дисциплины «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств» направлено на изучение таких тематических вопросов как: общетоксическое действие лекарственных средств, доклиническая оценка эффективности лекарственных средств,

влияющих на гемостаз, доклиническая оценка эффективности лекарственных средств, влияющих на эндотелий кровеносных сосудов, доклиническая оценка эффективности лекарственных средств для коррекции сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома и другие.

При изучении дисциплины у обучающихся планируется формирование новых знаний:

- правил проведения доклинического исследования лекарственного средства;
- о требованиях к помещениям и оборудованию;
- о требованиях к реактивам и реагентам;
- о требованиях к содержанию и использованию экспериментальных животных;
- о требованиях к исследуемым лекарственным средствам и правилам обращения с ними;
- по оформлению документации доклинических исследований;
- развитие умений:
  - проводить проверку биологического действия (полезного и токсического) различных веществ;
  - определять биологически активные дозы действующих веществ;
  - выбирать потенциально стартовую дозу в будущих клинических исследованиях с участием добровольцев;
  - определять диапазон безопасных доз и других параметров, необходимых для планирования клинических исследований первой фазы;
  - устанавливать клинические пути введения и его безопасности;
  - обосновывать критерии отбора добровольцев/па-

циентов для включения в клинические исследования;

- определять физиологические параметры, подлежащие контролю в ходе клинического наблюдения с участием людей;

- выявлять потенциальные риски для здоровья не только пациентов, но и других людей (например, для населения в целом, ухаживающих лиц, членов семьи, близких и интимных контактов).

Таким образом, практические занятия обеспечивают связь теоретических знаний и практики, содействуют выработке умений и навыков применения знаний в составе компетенций. Это позволит в дальнейшем выпускникам - провизорам определиться со специализацией в одной из областей: управление и экономика фармации, фармацевтическая технология, фармацевтическая химия и фармакогнозия.

**Заключение.** Реализация учебных целей рабочей программы вариативной дисциплины «Доклиническая оценка эффективности при разработке новых лекарственных средств» (дополнительно к базовым дисциплинам) способствует формированию у обучающихся профессиональных компетенций и индивидуальных достижений в экспертно-аналитическом виде деятельности и реализации практико-ориентированного подхода в обучении. Университет при этом является одной из платформ подготовки высококвалифицированных научных, технических и производственных кадров для развития российской фармацевтической отрасли по развитию собственных разработок, соответствующих мировым стандартам.

## Литература

1. Голикова Н.С. Тенденции развития высшего фармацевтического образования / Н.С. Голикова [и др.] // Высшее образование в России. – 2016. – № 2. – С. 28-37.
2. Петрова М.Б., Стручкова И.В., Харитонов Е.А., Павлова Н.В., Костюк Н.В. Реализация компетентного подхода в преподавании вариативной дисциплины «Биология человека» студентам медицинского вуза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5-4. – С. 625-628.
3. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 27.03.2018 № 219 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 33.05.01 Фармация» (Зарегистрирован 16.04.2018 № 50789) [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации [сайт]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201804180012> (дата обращения: 08.01.2024).
4. Распоряжение Правительства РФ от 7 июня 2023 г. № 1495-р О Стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 г. [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации [сайт]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406959554/> (дата обращения: 08.01.2024).
5. Щукин Ю.В., Суворова Г.Н., Тулаева О.Н. Вариативные дисциплины, как способ профилизации обучения студентов в медицинском вузе // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.

## Сведения об авторах

**Ильиных Марина Анатольевна**, канд. биол. наук, доцент кафедры патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского 64; тел. 8-905-835-15-50; электронная почта [tomak2001@mail.ru](mailto:tomak2001@mail.ru)

**Воргова Лариса Викторовна**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Электронная почта [vorgova.l@yandex.ru](mailto:vorgova.l@yandex.ru)

**Осиков Михаил Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Электронная почта [prof.osikov@yandex.ru](mailto:prof.osikov@yandex.ru)

**Бойко Маргарита Сергеевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Электронная почта [ritkaboyko@yandex.ru](mailto:ritkaboyko@yandex.ru)

## В помощь авторам статей

Журнал принимает оригинальные научные исследования, литературные обзоры, рекомендации в помощь практическим врачам, работы молодых ученых, письма в редакцию по следующим научным специальностям: Внутренние болезни 3.1.18; Онкология, лучевая терапия 3.1.6; Хирургия 3.1.9; Сердечно-сосудистая хирургия 3.1.15; Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения 3.2.3; Акушерство и гинекология 3.1.4.

### Оформление

Объем статьи составляет от 5 до 12 страниц шрифтом Times New Roman размером 12. Увеличение объема согласуется с редакцией.

Структура статьи включает название, список авторов, список учреждений, где была подготовлена статья, аннотацию, ключевые слова на русском и английском языках, текст статьи, список литературы и сведения об авторах.

**Название статьи** должно быть компактным не в ущерб информативности и составлять не более 300 знаков.

Кроме названия, в *шапке статьи* (см. ниже) надо указать Фамилию И. О. авторов, а также полные наименования и местоположение учреждений, которые авторы представляют.

**Аннотация и список ключевых слов** к статье предоставляются на русском и английском языках. Аннотация в оригинальных научных работах должна быть структурированной и содержать разделы: **Цель исследования; Материалы и методы; Результаты и выводы.** Не советуем полагаться на сервисы автоматического перевода. Аутентичные термины и обороты вы сможете почерпнуть из англоязычных источников по тематике вашего исследования. Ключевые слова (от 3 до 6) разделяйте знаком «точка с запятой».

Если вы используете сокращения, не являющиеся общепотребительными и интуитивно понятными, обязательно расшифруйте их при первом использовании в тексте статьи.

**Список литературы** включает от 5 до 15 наименований в оригинальной статье и от 25 до 50 наименований в литературном обзоре; составляется в соответствии с действующим стандартом библиографических списков ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления. При его подготовке, а также при составлении перечня ключевых слов и определении УДК статьи вам помогут работники библиотеки.

Сведения об авторах включают: для первого автора — фамилию, имя, отчество, ученую степень, ученое звание, должность, место работы, адрес места работы, рабочий телефон, электронную почту; для остальных авторов — фамилию, имя, отчество, ученую степень, ученое звание, должность, место работы, электронную почту. Автор, ответственный за ведение переписки, дополнительно указывает сотовый телефон.

### Комплектация пакета документов к отсылке в редакцию

Статьи и все необходимые материалы к ним готовятся в электронном виде и присоединяются к письму, отсылаемому ответственному секретарю на почту eagrigrichieva@gmail.com. В соответствующий пакет документов обязательно входят два текстовых файла:

| 1. Файл статьи, включая: |                                                                                     | Язык                | Объем                       |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Шапка                    | УДК                                                                                 | Код                 | По факту                    |
|                          | Название статьи                                                                     | Русск.              | ≤ 300 знаков                |
|                          |                                                                                     | Англ.               | ≤ 300 знаков                |
|                          | Ф. И. О., полные наименования и местоположение учреждений, которые они представляют | Русск.              | По факту                    |
|                          |                                                                                     | Англ.               |                             |
|                          | Аннотация (англ. Abstract)                                                          | Русск.              | ≈ 1000 знаков               |
|                          |                                                                                     | Англ.               | ≈ 1000 знаков               |
|                          | Ключевые слова (англ. Keywords)                                                     | Русск.              | 3–6 слов                    |
|                          |                                                                                     | Англ.               | 3–6 слов                    |
|                          | Текст статьи                                                                        | Русск.              | 5–12 страниц                |
|                          | Библиография                                                                        | На языке источников | 5–15 или 25–50 наименований |

| 2. Отдельный файл-справка об авторах, включая:         |  | Язык   | Требования                        |
|--------------------------------------------------------|--|--------|-----------------------------------|
| Данные                                                 |  |        |                                   |
| Ф. И. О. (полностью)                                   |  | Русск. | Указывается<br>для каждого автора |
| Должность                                              |  |        |                                   |
| Место работы                                           |  |        |                                   |
| Электронная почта                                      |  |        |                                   |
| Полная контактная информация (включая адрес и телефон) |  |        | По первому автору                 |

### 3. Файлы таблиц, графиков, изображений и других иллюстраций к статье.

Все **таблицы и графики**, подготовленные в Excel и других приложениях Microsoft Office, должны быть включены в отсылаемый пакет документов **наряду** с файлом статьи. Соответственно, вам не обязательно владеть передовой техникой их «внедрения» (англ. embedding) в документы Word. Достаточно вписать рядом с заголовком иллюстрации (табл. 1, рис. 2 и т. п.) название соответствующей закладки (англ. sheet) или графика (англ. chart) в высланном вами файле Excel. Поскольку цвета при черно-белой печати передаются полутонами серого, обязательно проверьте, как выглядят и насколько читаемы и различимы ваши графики, схемы и фотографии в печатном варианте.

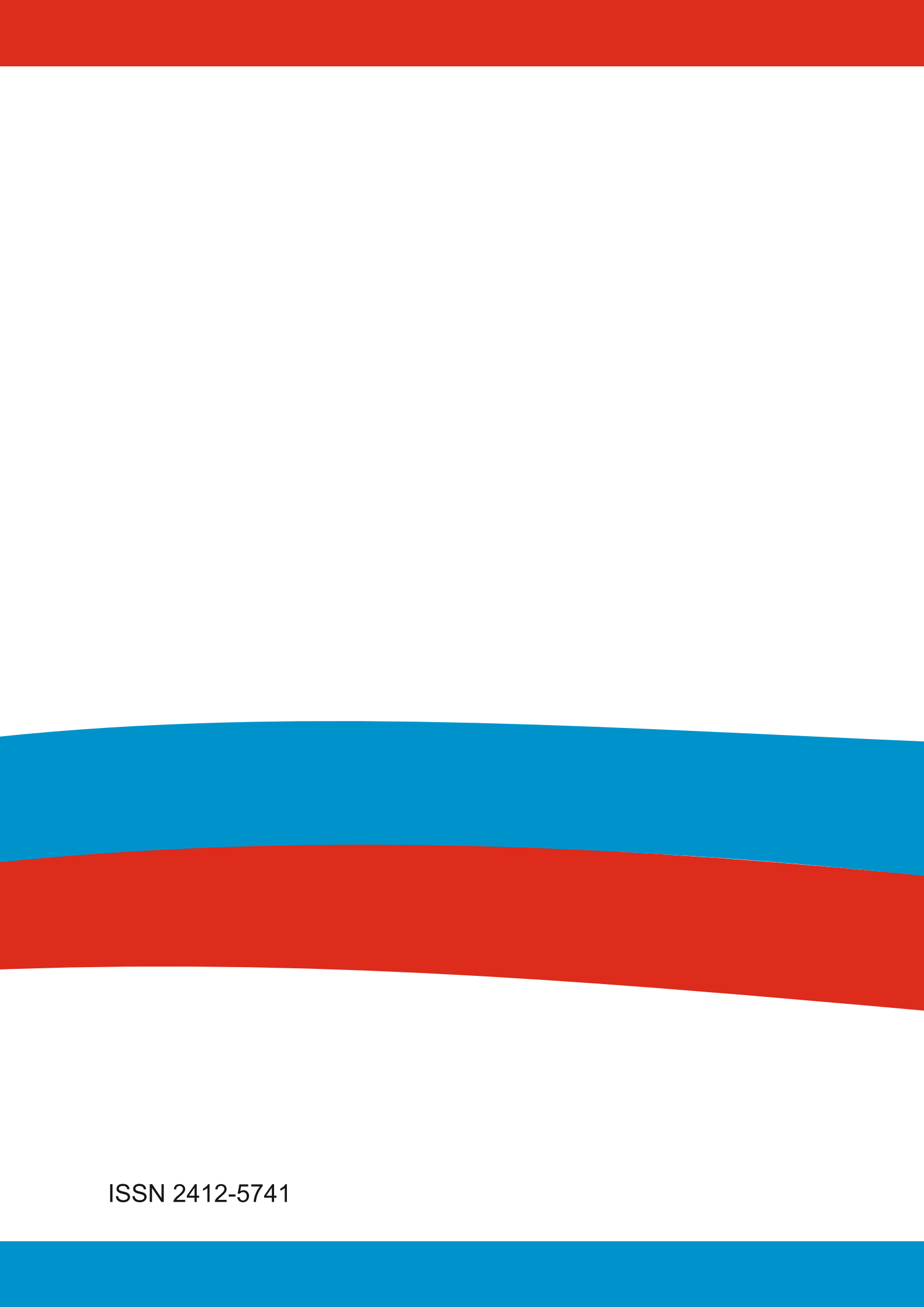
**Изображения**, добавленные в статью (фотографии, сканы, скриншоты и пр.), также присоединяются к письму в виде **отдельных файлов** соответствующих форматов (BMP, PNG, JPG, GIF).

### 4. Файл — справка системы «Антиплагиат».

5. Экспертное заключение с места работы в случае, если работа выполнена во ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. С алгоритмом получения экспертного заключения можно ознакомиться по ссылке <https://www.chelsma.ru/nodes/27944/>

### 6. При оригинальных научных исследованиях с участием человека — выписка из протокола этического комитета.





ISSN 2412-5741