

ARTICLE

Медицинские науки

CLINICAL CHARACTERISTICS OF COVID-19 IN ADVERSE OUTCOMES

*Ibraeva Zh.B., Anarbaeva J.A., Murzakulova A.B., Turusbekova A.K.,
Suranbaeva G.S., Djumagulova A.Sh., Mucanbetkerimova G.M.*

4

ARTICLE

Технические науки

HEATING OF BALLS IN AN INDUCTOR OF SPECIAL DESIGN

Obukhova A.V., Klochkova N.N., Protsenko A.N.

9

МАТЕРИАЛЫ XV МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2024»

СТАТЬЯ

Медицинские науки

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССА. ОЦЕНКА УРОВНЯ УЧЕБНОГО
СТРЕССА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Свиридкин П.А., Макеева А.В., Комиссарова О.В.

13

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ
НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

Федотова Е.И., Макеева А.В., Енькова Е.В., Хоперская О.В.

19

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В УСЛОВИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Корнопольцева Л.В., Фокина М.А., Корнопольцева Т.В.

24

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

ЭТИОЛОГИЯ ВПЧ-НЕЗАВИСИМОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Титова С.А., Фокина М.А.

31

ARTICLE

UDC 616.98:578.834.1(470.341)

CLINICAL CHARACTERISTICS OF COVID-19
IN ADVERSE OUTCOMES¹Ibraeva Zh.B., ¹Anarbaeva J.A., ³Murzakulova A.B., ³Turusbekova A.K.,
^{1,2}Suranbaeva G.S., ¹Djumagulova A.Sh., ¹Mucanbetkerimova G.M.¹I.K. Akhunbaev Kyrgyz state medical academy, Bishkek, e-mail: simplescorpi@mail.ru;²National Institute of Public Health, Bishkek, e-mail: gul1967@inbox.ru;³Osh State University, Osh, e-mail: aturusbekova@oshsu.kg

The analysis of the results of studies of the medical history of 79 patients who died from COVID-19 was carried out. SARS CoV-2 infection was identified in all patients. Among the patients, men accounted for 64.6%; women – 35.4% of the total number of patients. Patients over the age of 57 had a high risk causing an unfavorable outcome, accounting (82.3%) of the total number of cases. The analysis of concomitant diseases showed that in the first place, both men and women, are cardiovascular diseases (72.5% and 60.7%), respectively. The most frequent symptoms upon admission to the hospital were weakness 100%, fever (96.4 – 98%), cough (92.9 – 98.0%), shortness of breath (92.9 – 96.1%), chest pain 74.5% in men and 46.4% in women, respectively, poor appetite (67.9 – 88.2%), lack of sense of smell 70.6% and 67.9%, in men and women, respectively, diarrhea (19.6% and 7.1% in men and women, respectively). In general, there were no significant differences in the clinical manifestations of symptoms in men and women ($P>0.05$). With the progression of the disease, the following complications mainly developed: acute respiratory distress syndrome (ARDS) with cerebral edema (52.9% in men and 42.9% in women), respiratory failure (27.5% and 25.0%) in men and women, disseminated intravascular coagulation (DIC) (19.6 and 14.3% – for men and women, respectively). The incidence of ARDS in patients was approximately the same, both in men 17.6% and in women (17.9%). Pulmonary embolism is more pronounced in men (5.9%) than in women (3.6%). Sepsis was observed only in men (3.9%).

Keywords: situational analysis, clinic, concomitant background, complications, risk factors, mortality

The COVID-19 pandemic, having become a global problem and leading to huge human losses, still poses a significant threat to humanity [1, 2]. At the present stage, due to the relevance of the COVID-19 coronavirus infection, further study of the clinical, laboratory and epidemiological features of this disease in the acute period and after infection is carried out [3, 4, 5]. The clinical picture of the disease is characterized by a transition from mild to severe leading to acute distress syndrome and further to lethal exodus [6, 7]. In this regard, it was interesting for us to analyze the clinical manifestations in patients with an unfavorable outcome when infected with SARS-CoV-2.

The purpose of the study was to analyze the clinical indicators of COVID-19 in patients with an unfavorable outcome.

Materials and methods of research

On the basis of the Department of Infectious Diseases of the I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, the selection, analysis and discussion of the results of studies of the medical history of 79 patients who died from COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus were carried out. SARS CoV-2 infections were identified in all patients by polymerase chain reaction (PCR). Materials for retrospective

analysis were also collected, in the period from November 2020 to January 2021, in departments and clinics of hospitals in the Kyrgyz Republic, specially redesigned for the treatment center for patients with COVID-19. The criteria for the selection of materials were the characteristic symptoms of coronavirus infection, in the presence of positive samples for SARS-CoV-2, determined by PCR. We analyzed the clinical data of patients, as well as their concomitant diseases. At the same time, the indicators for men and women were compared. All patients were additionally X-rayed and computed tomography of the lungs, as they were available. Data processing was performed using programs available in Microsoft Excel.

Results of research and discussion

The results of a retrospective study of patients with an unfavorable outcome from COVID-19 allowed us to obtain a clinical description of the causes of adverse outcomes of the disease. When analyzing the age distribution of patients ($n=79$), according to the age structure, special attention is drawn to the presence of a maximum of morbidity indicators of persons over the age of 60 years (Fig. 1). Among the patients, men accounted for 64,6%; women – 35,4% of the total number of patients.

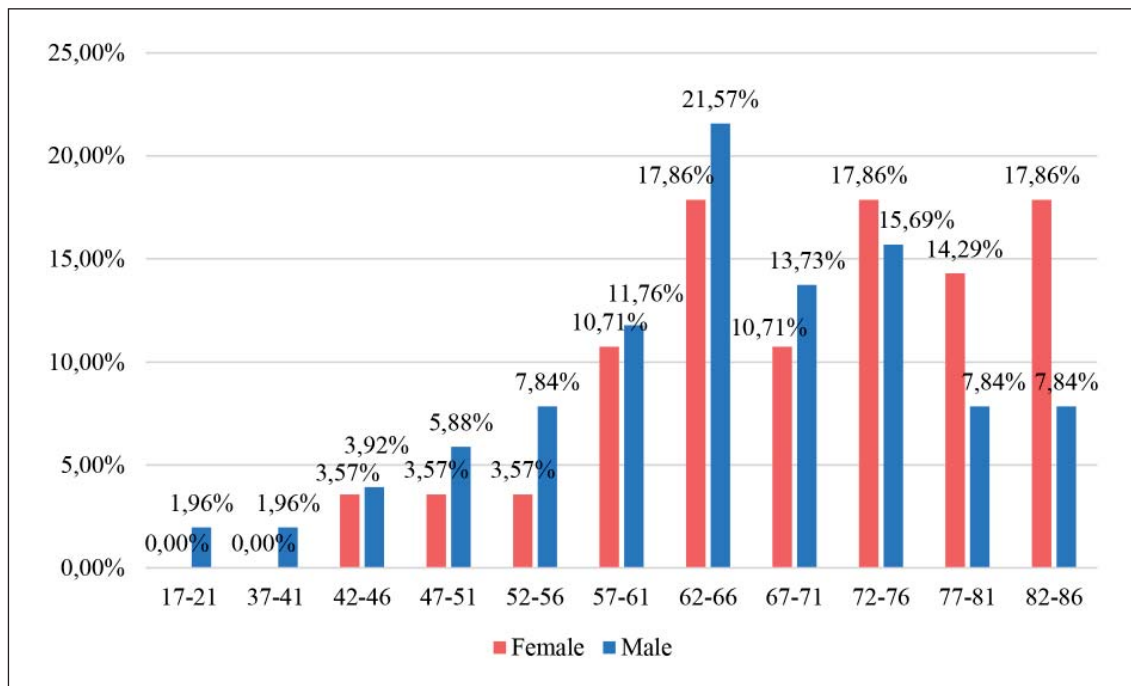


Fig. 1. Age structure in patients with COVID-19 (n=79)

It was found out from the epidemiological history that 13,9% of patients had close contact with a COVID-19 patient. 86,1% of patients indicated possible infection in crowded places.

It is noted that the maximum number of patients 45.6% of cases applied for inpatient treatment on average, after a week (6-10 days). The minimum value of the indicator falls on 21-25 days (1,3%). On the 1st-5th day from the onset of the disease, the number of those who applied for inpatient treatment amounted to 30,4% of the total number of cases, and after finding the maximum, the decrease in the indicator occurred at a fairly rapid pace: by 11-15 days it was 15,2%, and by the end of the month – 2,5%. At the same time, 78,5% of the patients who applied had previously received outpatient treatment. Of these, treatment was used: hormonal drugs – 16,5%, anticoagulants – 27,8%, antibacterial drugs – 41,8%.

Due to the sharp deterioration of the general condition and the progression of the disease, all the patients who sought medical help were hospitalized in the intensive care unit. Among the hospitalized patients, most had concomitant diseases. At the same time, the most common concomitant diseases in patients were cardiovascular diseases, including in combination with diabetes mellitus, as well as fatty hepatosis. A very small part of the patients were patients with chronic diseases of the liver, kidneys, pancreas and malignant diseases.

The analysis of concomitant diseases showed that in the first place, both men and women, are cardiovascular diseases (72,5% and 60,7%), respectively. Cardiovascular diseases combined with diabetes mellitus prevailed in women (35.7%). In men, the combination of cardiovascular diseases with diabetes was less (23,5%). Fatty hepatosis in women was observed in 28,6%, obesity of the III degree in 14,3% of the total number of cases, the presence of anemia in 10,7%, chronic pancreatitis – 14,3%, and chronic pyelonephritis – 7,1%. The presence of malignant neoplasms and cirrhosis of the liver, reaching (2,0 and 3,9%) in men, and (3,6% and 7,1%) in women, attracts attention. The severity of the disease and the outcome of COVID-19 is also facilitated by the presence in patients of chronic forms of hepatitis, pancreatitis, pyelonephritis and glomerulonephritis, whose indicators were at the level of 2,0 -14,3%. Tuberculosis was found in 2% of patients (Fig. 2). However, there were no significant differences in the incidence of concomitant diseases in general between men and women ($P > 0,05$). 3,9% of patients had no concomitant diseases. Thus, the data obtained by us once again indicate that cardiovascular diseases, their combinations with diabetes mellitus, fatty hepatosis and obesity of the III degree – all this makes a significant contribution to the development of a severe course of the disease and further, an unfavorable outcome from COVID-19.

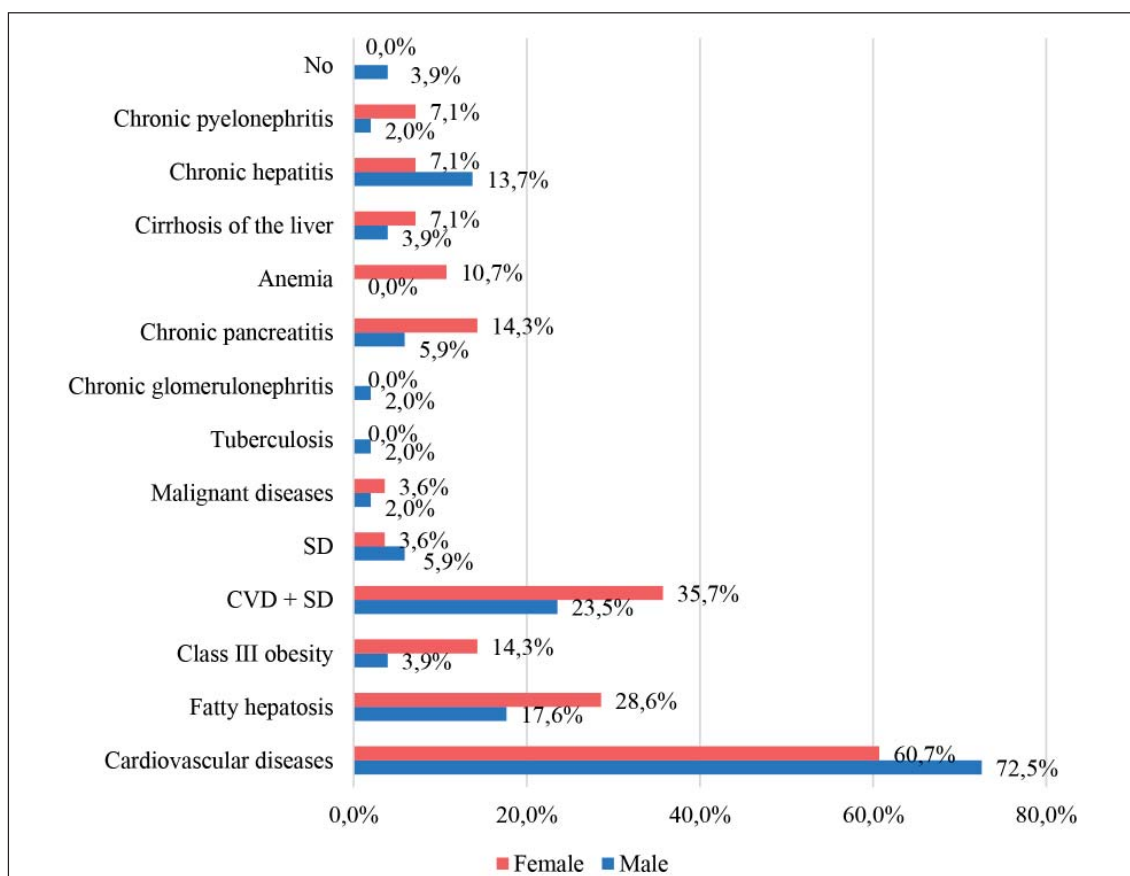


Fig. 2. Concomitant diseases in patients with COVID-19 (n=79)

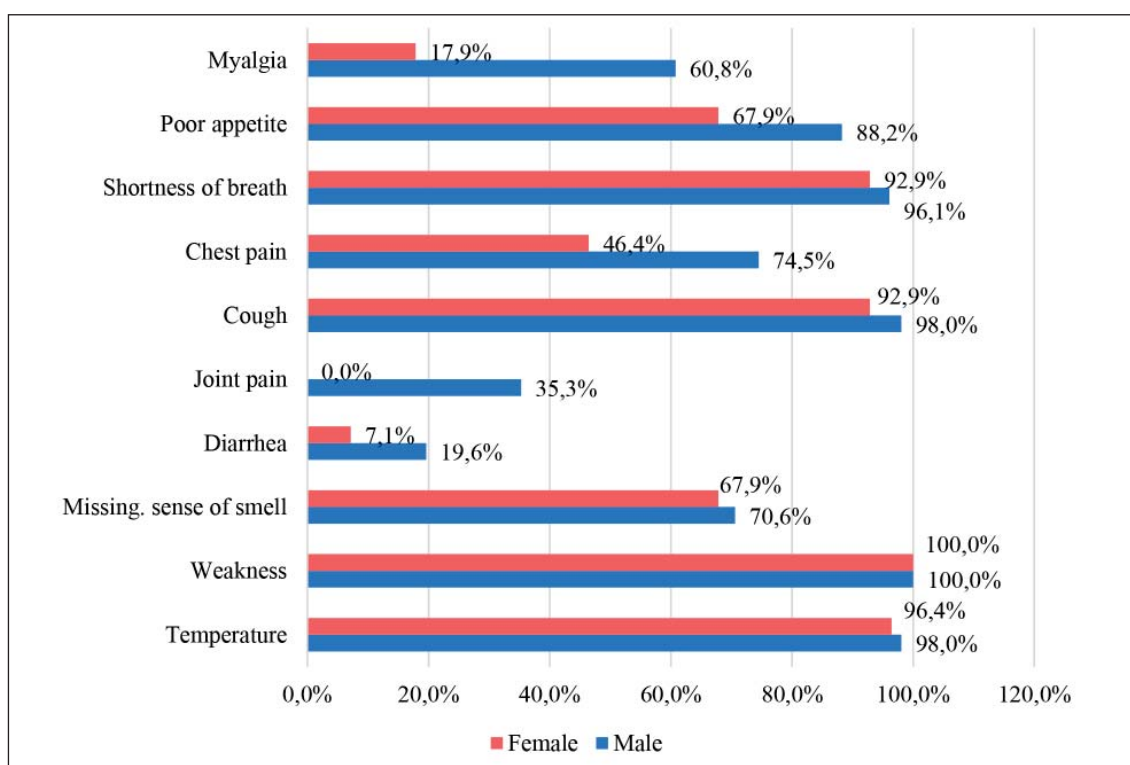


Fig. 3. Clinical characteristics of COVID-19 (n=79)

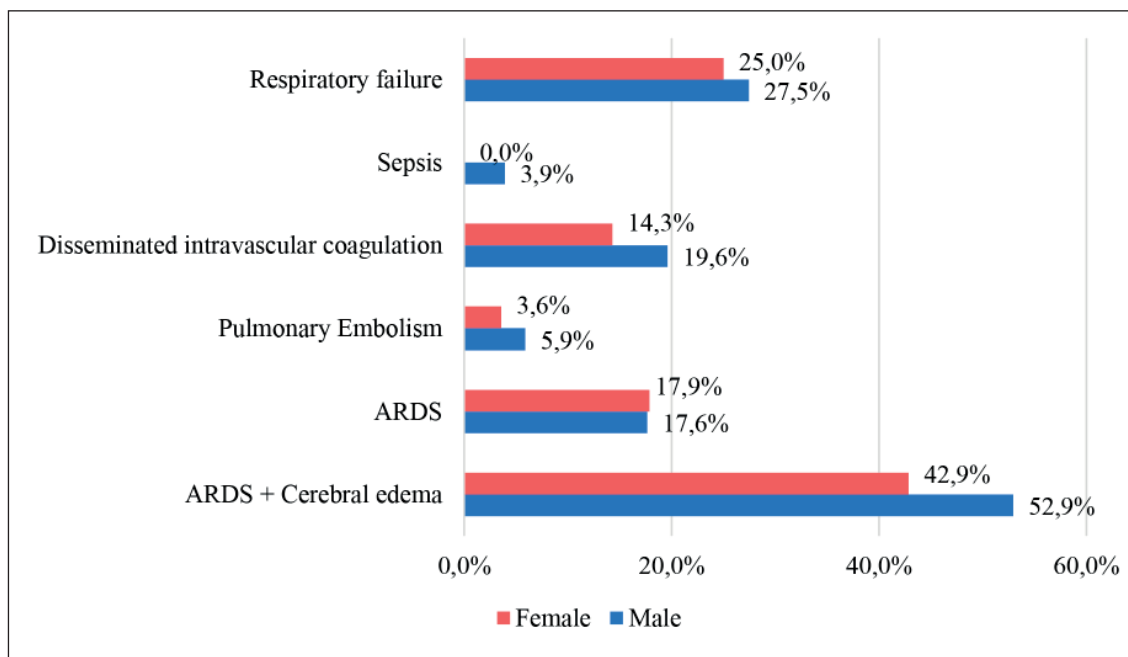


Fig. 4. Complications from COVID-19 (n=79)

Clinical manifestations in patients admitted to inpatient treatment are characterized by a wide variety of symptoms. The most frequent symptoms upon admission to the hospital were weakness 100%, fever (96,4 – 98%), cough (92,9 – 98,0%), shortness of breath (92,9 – 96,1%), chest pain 74,5% in men and 46,4% in women, respectively, poor appetite (67,9 – 88,2%), lack of sense of smell 70,6% and 67,9%, in men and women, respectively, diarrhea (19,6% and 7,1% in men and women, respectively) (Fig. 3). Attention is drawn to the higher frequency of myalgia in men than in women (60,8% and 17,9%, respectively). Arthralgia, characteristic only for men, was manifested with a frequency of 35,3% of the total number of COVID-19 cases. In general, there were no significant differences in the clinical manifestations of symptoms in men and women ($P>0,05$).

A significant number of patients, both male and female, with the progression of the disease, mainly developed the following complications: acute respiratory distress syndrome (ARDS) with cerebral edema (52,9% in men and 42,9% in women), respiratory failure (27,5% and 25,0%) in men and women), disseminated intravascular coagulation (DVS) (19,6 and 14,3% – for men and women, respectively). The incidence of ARDS in patients is approximately the same, both in men 17,6% and in women (17,9%). Pulmonary embolism

(BODY) is more pronounced in men (5,9%) than in women (3,6%). Sepsis was observed only in men (3,9%). In 41,0% of patients, the disease ended with a fatal outcome, within 7 days, and in 44,9% from 8 to 14 days (Fig. 4).

The length of stay of patients with COVID-19 with an unfavorable outcome in the hospital averaged 1-2 weeks (85,9%), and only 10,3% of patients had 3 weeks. More than 3 weeks of the treatment period is a contingent of patients in the amount of 3,8% of the total (n=79).

Conclusions

A retrospective analysis of clinical data of SARS-CoV-2 coronavirus infection allows us to draw the following conclusions that the severity of the disease and the unfavorable outcome from COVID-19 are significantly affected by the following risk factors: old age, male sex, the presence of concomitant diseases (cardiovascular diseases, diabetes mellitus, fatty hepatosis, obesity, etc.) Cardiovascular diseases were registered in male patients (72,5%), their combination with diabetes mellitus (23,5%) was associated with a severe course of the disease, an increased risk of death. In women, among the concomitant diseases, the share of cardiovascular diseases prevailed, accounting for 60,7% of cases, and their combination with diabetes mellitus – 35,7% of the total number of hospitalized. 14,3% of women were more obese than men (3,9%) of the total

number of patients ($p > 0,05$). Patients over the age of 57 had a high risk causing an unfavorable outcome, accounting (82,3%) of the total number of cases. The maximum falls on the age of 62-66 years.

References

1. Nikitin I.G., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G. Liver damage in COVID-19: two clinical observations // *Almanac of Clinical Medicine*. 2020. T. 48, № 6. P. 412-421. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-053.
2. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective // *BMJ*. 2020. № 368. P. m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Ibraeva Zh.B., Aitkuluev N.S., Ergeshova A.B. et al. A case of severe postcovid syndrome // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2021. № 10. P. 67-71. DOI: 10.17513/mjpf.13294.
5. Ibraeva Zh.B., Aitkuluev N.S., Makembayeva Zh.I. et al. Coronavirus infection COVID-19 and liver damage // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2021. № 9. P. 17-21. DOI: 10.17513/mjpf.13266.
6. Iwasaki M., Saito J., Zhao H., Sakamoto A., Hirota K., Ma D. Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe COVID-19: molecular mechanisms and implications // *Inflammation* 2021. № 44(1). P. 13-34. DOI: 10.1007/s10753-020-01337-3.
7. Marin B.G., Aghagholi G., Lavine K., Yang L., Siff E. J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanagan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: a literature review // *Rev Med Virol*. 2021. № 31(1). P. 1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146.

ARTICLE

UDC 621.3

HEATING OF BALLS IN AN INDUCTOR OF SPECIAL DESIGN

Obukhova A.V., Klochkova N.N., Protsenko A.N.

*Samara State Technical University, Samara,**e-mail: av.obukhova@yandex.ru, klochkova.nata@yandex.ru, alex290853@yandex.ru*

An inductor designed for quenching ball bearings is considered. The quenching operation requires rapid and uniform heating of the surface to be quenched. Uniform heating can be provided by a magnetic field of the same intensity over the entire surface of the sphere. Another way to solve the problem of uniform heating is the simultaneous rotation of the ball and the inductor around two mutually perpendicular axes. Obviously, in such a formulation, both of these tasks are practically undecidable. The article examines a special inductor consisting of several inducing conductors having the shape of a cylindrical helical line. The technological heating procedure consists in rolling the ball along an inducing conductor of a special shape. The rotation of the ball during rolling and the displacement of the inducing conductor due to its helical shape ensure the movement of the electromagnetic interaction zone of the inducing conductor and the ball along the surface of the ball in two mutually perpendicular directions simultaneously. Several different variants of the design of such an inductor are considered, as well as different electrical circuits for connecting inducing conductors. The energy parameters of inductors of different designs are analyzed and compared. The purpose of the study is to select the design and circuit of the electric power supply of the inductor, providing the most uniform distribution of the magnetic field.

Keywords: Ball, Inductor, Special shape, Helix, Magnetic field, Uniform heating

Hardening is widely used in the production of various parts. Such technological operations are subject to the requirements of repeatability and high heating accuracy with minimal deviations from the required temperature [1].

The production of ball bearings is one of the most mass productions. In the production of bearings, hardening is one of the main technological operations, since the heat treatment of products greatly affects the efficiency and durability of bearings, so the development of high-performance and efficient heating equipment is a very urgent task [2].

As you know, at present the most advanced and progressive method of heating is induction heating. Induction plants are environmentally friendly; they occupy a small production area, are easily integrated into automatic production lines, and are relatively easy to automate. Due to these qualities, inductors are used for heat treatment of a wide range of various shapes products.

Induction heating of a spherical surface is associated with certain difficulties. The main problem is to ensure the uniformity of heating during hardening. The second equally important problem is the achievement of high efficiency of the induction installation. If the design and shape of the inductor play a decisive role in ensuring the heating efficiency, the uniform heating can be obtained using various types of workpiece movement. This can be, for example, translational motion that is scanning

the workpiece or shaft rotation to compensate for uneven heating from an asymmetric shaft location in the inductor.

For spherical shapes, the task is complicated by the fact that the ball must be rotated in two mutually perpendicular directions. This requires either a significant complication of the inductor design, which provides complex rotation of the ball when it rolling along the inductor, or the use of special methods for holding the ball in space to give it the required direction of rotation.

In, the possibility of improving the uniformity of heating is shown when using the rotation of a single-turn inductor in addition to the rotation of the ball (Fig. 1). The technical difficulties of supplying cooling water and high currents to a rotating inductor make this method of heating practically unrealizable.

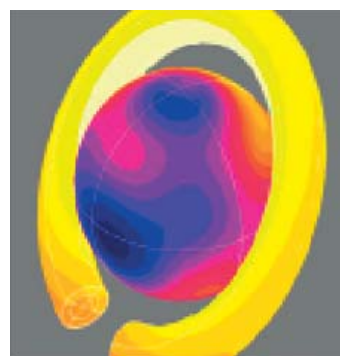


Fig. 1. The sketch of a single-turn inductor for hardening balls

In [3], a way to solve the practically unsolvable problem of inductor rotation is shown. The inductor consists of one or more inductive conductors; each of them has the cylindrical helix shape. Heating in the inductor of the proposed design does not occur simultaneously from all sides, but in a certain area of electromagnetic interaction between the inductor and the ball. The heated ball is rolled through the inductor, while the electromagnetic field, due to the specific shape of the inductor, moves along the surface of the ball. The special shape of the inductor [4] makes it possible to change the position of the inductive conductor relative to the ball, thereby providing the effect of a rotating inductor when the ball rolls along the stationary inductor (Fig. 2). The trajectory of the electromagnetic interaction area on the sphere, which moves at a constant speed along the axis of ball rotation and simultaneously rotates with a constant angular velocity around this axis, can be defined as a spherical helix with a uniform step.

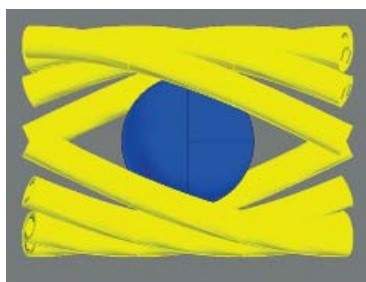


Fig. 2. Inductor in the cylindrical helix form

This article is devoted to the study of a screw inductor in order to obtain a design that provides the highest possible uniformity magnetic field to ensure the uniformity heating and quality of hardening.

Obviously, the uniformity of heating is achieved with a uniform distribution of the induced power over the surface of the ball, which in turn is ensured by a uniform magnetic field strength over the ball surface. Therefore, stud-

ies on the dependence of the magnetic field configuration on the design and energy parameters of the inductor were carried out.

Materials and methods of research

The research was carried out using a computational experiment. For this purpose, the Cedrat Flux software package was used which designed to calculate fields of various physical natures [5].

The computational experiment was carried out under the following conditions:

- Number of inductive conductors from 1 to 4;
- Material of ball Steel IX15
- Ball diameter 20mm
- Tube inductor Copper M1
- Outer tube diameter 5mm
- Tube inner diameter 3mm
- Ball rotation speed 10 rpm
- Two axisymmetric located inductors[6]
- The voltage on the inductor was chosen from the condition of the same current density in the inductor $j=150 \text{ A/mm}^2$.

Three options for switching on the inductor tubes are considered (Fig. 3):

- Parallel connection of all tubes, then "+" (fig. 3a)
- Series connection of inductive conductors bundles with parallel connection of tubes in the bundle, hereinafter referred to as "-" (fig. 3b)
- Sequential connection of all tubes (Fig. 3c)

Results of the research and discussions

The study of tube switching circuits showed that when the inductive conductors were switched on according to option c) in Fig. 3, the magnetic field turned out to be the weakest, and this option was not considered further, and options a) and b) gave almost the same result.

The study of connection schemes revealed an additional effect from the interaction of inductor currents.

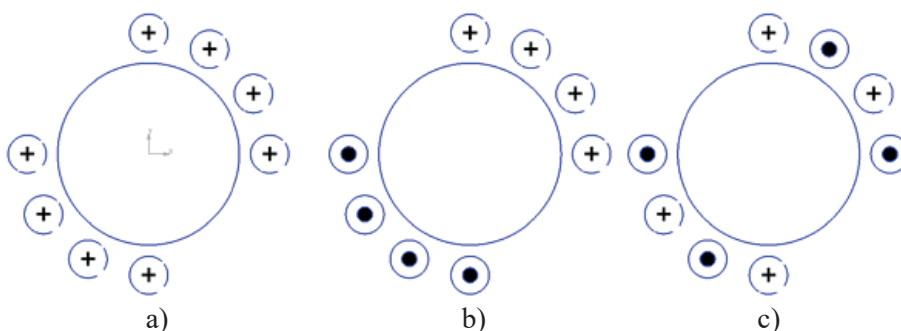


Fig. 3. Direction of currents in inductive conductors in various switching schemes

When inductive conductors switched on according to the scheme of Fig. 3a, the eddy currents in the ball are distributed along the large circle of the ball, which lies in the plane of the cross section of the inductor (Fig. 4a). When inductive conductors switched on according to the scheme of Fig. 4b, the eddy currents in the ball are distributed along the large circle of the ball, which lies in the plane of the longitudinal section of the inductor (Fig.4).

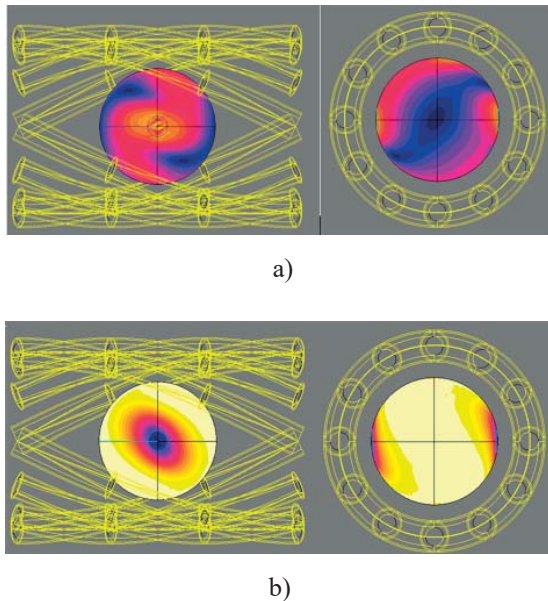


Fig. 4. Distribution of eddy currents with different connection of inductive conductors bundles. a) parallel connection, b) series connection

In both cases, an eddy current ring is formed. Further, for brevity, it will be called the longitudinal ring and the transverse ring of ball currents.

The figure 4 clearly shows the difference in the distribution of currents along the ring,

clearly uneven in the transverse and much more uniform in the longitudinal.

The position of the transverse ring relative to the ball does not change, although it rotates during heating following the inductive conductors, which change their position relative to the ball as it rolls along the inductor. This causes overheating of some areas of the ball. The longitudinal current ring also rotates, but its rotation causes a change in its position relative to the ball, similar to a change in the relative position of the inductor.

Thus, instead of the supposed displacement of the zone of interaction between the inductor and the ball with the formation of a heat trace in the form of a spherical helix on its surface, we obtain the rotating eddy current ring, similar to the rotating single-turn inductor, enveloping the ball in a large circle [7].

The degree of mutual influence of currents in inductive conductors from the different electrical circuit connection has been studied. The computational experiment showed a noticeable redistribution of current between the inductive conductors. To reduce the redistribution of current, a model was studied with separate connection of the inductive conductors in the bundle to individual power sources while maintaining a current density of 150A/mm^2 .

With the same voltage on the tubes equal to the voltage when the tubes are connected in parallel, uneven distribution of currents between inductive conductors has not changed.

To equalize the current density in the inductive conductors, the voltage on the middle tubes was increased by 1.7 times (Table 1).

After compensating of the currents redistribution, the magnetic field strength increased from 4544 A/m to 6033 A/m , but at the same time, the power distribution over the surface of the ball became significantly uneven (Fig. 5).

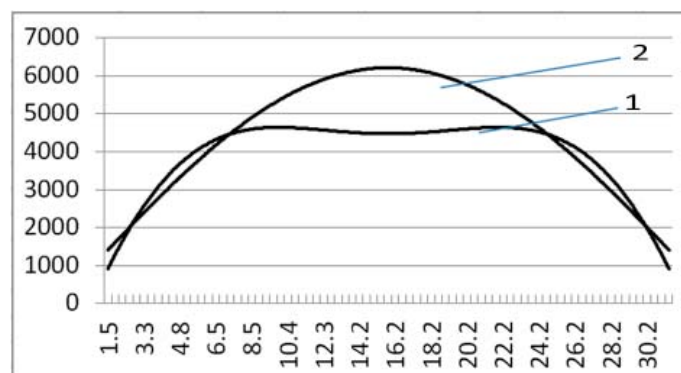


Fig. 5. Change in the magnetic field strength on the surface of the ball along the great circle: 1 – current displacement effect is not compensated, 2 – current displacement effect is compensated

Table 1

Voltages and currents in inductive conductors without current redistribution compensation (U_1, I_1) and with compensation (U_2, I_2)

	1	2	3	4
U_1 [B]	0,8157	0,8157	0,8157	0,8157
I_1 [A]	393	255	255	393
I_2 [A]	277	478	478	277
U_2 [B]	0,8157	1,15	1,15	0,8157

The experiment showed the correlation between the redistribution of currents in the inductor and the uniformity of the distribution of the magnetic field over the ball surface. The phenomenon of redistribution of currents equalizes the magnetic field on the surface of the ball.

Conclusions

A specially designed induction heating plant for hardening balls for bearings has been investigated.

A series of computational experiments was carried out to determine the dependence of the magnetic field configuration on the design and energy parameters of the inductor.

The best results were shown by the tubular design of the inductor, which provides the highest power released in the ball and the most uniform magnetic field in comparison with other considered design options.

A decisive role in achieving the quality of hardening is played by the uniformity of

temperature distribution over the surface of the ball. In addition to the studied parameters, the configuration of the temperature field is formed by the speed of the ball rotation and the revolutions number when it is rolled along the inductor.

A separate series of experiments will be devoted to the study of temperature fields due to the complexity of the problem and the long time required for calculations.

References

1. Slukhotsky A.E., Nemkov V.N., Pavlov N.A., Bamun-er A.V., Induction heating. St. Petersburg, 1981. 328 p.
2. Titov S.S. Development and research of an electrotechnical complex for symmetrical induction heating of spherical metal products: dis. cand. tech. sciences. Lipetsk, 2014. 160 p.
3. Titov S.S., Meshcheryakov V.N., Bezdenezhnykh D.V. Investigation of the heating process of metal balls in an innovative induction installation // Izvestiya SPbGETU LETI. 2020. No. 6. P. 92-104.
4. Klekovkin G.A. Spatial spirals // Mathematical education. 2019. No. 3(91). P. 7-17.
5. Turbin V.V. Numerical simulation of continuous induction heating process in the FLUX software package // Scientific Transformations in the Globalization Era. In the collection: collection of articles of the International Scientific and Practical Conference. (Kurgan, May 20, 2016) Publishing house: Aeterna Limited Liability Company (Ufa) 2016. P. 128-134.
6. Protsenko A.N., Tanaev A.V., Makarova I.S., Induction heating during hardening of bearing balls // International Scientific Conference Problems of Control and Modeling in Complex Systems: Proceedings of the International Conference (Samara, 3-6 September, 2019) Samara: Publishing house OOO Ofort, 2019. P. 98-100.
7. Obukhova A.V., Klochova N.N., Protsenko A.N. Modeling of motion in problems of induction heating. // International Scientific Conference Problems of Control and Modeling in Complex Systems: Proceedings of the International Conference (Samara, 3-6 September, 2019) Samara: Publishing house OOO Ofort, 2019. P. 82-85.

УДК 616.8

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССА. ОЦЕНКА УРОВНЯ
УЧЕБНОГО СТРЕССА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ****Свиридкин П.А., Макеева А.В., Комиссарова О.В.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, e-mail: sviridkin2003@mail.ru*

Стресс является одной из наиболее актуальных проблем в образовательном процессе. Стресс возникает от эмоционального перенапряжения, высоких нагрузок, недостатка сна, нерегулярного питания и приводит к снижению концентрации внимания, апатии, вспыльчивости и агрессии, повышенной утомляемости. Также стресс является фактором, создающим условия для развития большого количества заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка. Целью данной работы явилось определение уровня стресса у студентов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в предсессионный период. Исследование осуществлялось с помощью проведения опроса, включавшего шкалу психологического дистресса Кесслера и шкалу стресса DASS-21. В результате было выявлено, что большинство обучающихся находилось в стрессовом состоянии. Причем у женщин уровень стресса был стабильно выше, чем у мужчин. Также, было определено, что работающие и занимающиеся спортом студенты обладали более низким уровнем стресса. В связи с чем для профилактики развития стресса необходимо мотивировать студентов к активной деятельности, которая будет снимать напряжение и переключать внимание, что, в свою очередь, будет способствовать восстановлению студентов.

Ключевые слова: академический стресс, патофизиология стресса, стресс у студентов, патогенез**PATHOPHYSIOLOGY OF STRESS. ASSESSMENT OF THE LEVEL
OF SCHOOL STRESS AND WAYS FOR ITS CORRECTION****Sviridkin P.A., Makeeva A.V., Komissarova O.V.***Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko of the Ministry of Health of Russia,
Voronezh, e-mail: sviridkin2003@mail.ru*

Stress is one of the most pressing problems in the educational process. Stress arises from emotional overstrain, high loads, lack of sleep, irregular nutrition and leads to a decrease in concentration, apathy, short temper and aggression, increased fatigue. Stress is also a factor that creates conditions for the development of a large number of diseases, such as hypertension, coronary heart disease, gastric ulcer. The purpose of this work was to determine the stress level of students at the N.N. Burdenko VSMU in the pre-session period. The study was carried out by conducting a survey that included the Kessler scale of psychological distress and the DASS-21 stress scale. As a result, it was revealed that the majority of students were in a stressful state. Moreover, women's stress levels were consistently higher than men's. It was also determined that students who work and play sports had lower stress levels. Therefore, in order to prevent the development of stress, it is necessary to motivate students to active activities that will relieve tension and switch attention, which, in turn, will contribute to the recovery of students.

Keywords: academic stress, pathophysiology of stress, stress of students, pathogenesis

Впервые понятие «стресс» ввел ученый Г.Селье. Стресс – это защитная реакция организма, возникающая в ответ на изменение условий внешней или внутренней среды организма и направленная на повышение адаптации к данным изменениям. По мнению Г. Селье изначально в ответ на неблагоприятное воздействие происходит активация защитных механизмов организма [1, с. 69]. К таковым относятся повышение обменных процессов, увеличение содержания ионов кальция в клетке, мобилизация энергетических ресурсов, активация ферментов, увеличение синтеза белка. Следующей ста-

дией является адаптация и выход из стрессового состояния. Если адаптационных резервов недостаточно, развивается хронический стресс, приводящий к истощению организма и нарушению метаболических процессов. Дистресс оказывает свое неблагоприятное воздействие на многие анатомические и физиологические системы.

Так, под действием хронического стресса может развиваться гипертоническая болезнь [2, с. 20]. Главенствующим этиологическим фактором данного заболевания считают длительное психоэмоциональное перенапряжение. Согласно гипотезе

Г.Ф. Ланга и А.Д. Мясникова перенапряжение приводит к нарушению трофики специфических подкорковых и корковых структур, отвечающих за регуляцию артериального давления в крови.

Стрессовое воздействие затрагивает и миокард, что выражается в возникновении факторов развития атеросклероза и ишемии сердечной мышцы [3, с. 114]. Под действием стресса реализуется стрессорное повреждение печени, депрессия сократительной функции миокарда и снижение резистентности сердечной мышцы к гипоксии. Стрессогенный сдвиг метаболических процессов в печени приводит к нарушению окисления холестерина и образования из него желчных кислот, на фоне данных изменений развивается гиперхолестеринемия. Увеличение концентрации холестерина в крови является пусковым фактором развития атеросклероза. Также стрессорное воздействие может вызывать участки деполяризации в сердечной мышце, что приводит к нарушению проводимости и сократимости кардиомиоцитов. Повышенное содержание кальция в клетках миокарда и нарушение ритмичности сокращений могут приводить к аритмии и увеличению нагрузки на сердце. Последнее приводит к повышению потребления кислорода кардиомиоцитами и, как следствие, снижение резистентности миокарда к гипоксии. В результате выше описанных факторов развивается ишемия сердечной мышцы. При недостатке кислорода цикл трикарбоновых кислот снижает свою эффективность и возникает дефицит макроэргов, что приводит к развитию гипозергоза.

Со стороны пищеварительной системы дистресс может вызывать язвенную болезнь желудка [4, с. 424]. Психоэмоциональное перенапряжение вызывает дезинтеграцию в корковых центрах головного мозга, которые отвечают за регуляцию секреции и моторики гастродуоденальной системы.

В свою очередь гуморальная система в ответ на стрессорное воздействие реагирует повышением концентрации кортизола в крови. Данный гормон называют гормоном стресса [5, с. 123]. Являясь контринсулярным гормоном, он стимулирует глюконеогенез в печени и снижает поглощение глюкозы клетками, вызывая тем самым гипергликемию. Хронический стресс формирует стабильное повышенное содержание кортизола в крови, что может привести к возникновению инсулинорезистентности и развитию сахарного диабета.

Наряду с этим хронический стресс приводит к снижению внимания, концентрации, тревожности, повышению агрессивности,

хронической усталости, что в свою очередь снижает работоспособность [6, с. 534]. Возникновение стресса происходит на фоне нерегулярного питания, недостатка сна, волнения, высоких нагрузок. Одной из наиболее подверженных стрессу социальных групп являются студенты [7, с. 386]. У обучающихся за счет высоких нагрузок, хронических недосыпа и нерегулярного питания, адаптаций к новой образовательной среде может развиваться академический стресс. Такие проявления стресса, как снижение обучаемости, концентрации и усвоения информации, снижают эффективность процесса обучения [7, с. 75]. Поэтому необходимо обратить внимание на стрессорные проявления студентов и сделать уклон на профилактику возникновения академического стресса во время образовательного процесса [8, с. 111].

Цель исследования – определить уровень стресса у студентов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко всех курсов в предсессионный период с помощью шкалы психологического дистресса Кessler (K10) и шкалы депрессии, тревоги и стресса (Depression Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21) С. Ловибонда и П. Ловибонда. Провести оценку возможных путей коррекции академического стресса у студентов.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено в начале мая 2023 года. В исследовании приняли участие 987 человек, из которых 227 мужчин и 760 женщин. Студенты всех 6 курсов приняли участие в опросе: 320 обучающихся первого курса, 461 обучающихся второго курса, 136 обучающихся третьего курса, 48 обучающихся четвертого курса, 11 обучающихся пятого курса и 11 обучающихся шестого курса. Уровень стресса оценивался с помощью шкалы психологического дистресса Кessler (K10) [9, с. 32], определение психологического дискомфорта осуществляли с помощью шкалы депрессии, тревоги и стресса (Depression Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21) С. Ловибонда и П. Ловибонда [11]. Помимо используемых опросников обучающимся были заданы вопросы, касающиеся их пола и возраста, определяющие наличие пагубных привычек, выявляющие образ жизни и успеваемость. Опрос осуществлялся с помощью онлайн-формы.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных выявил, что 25,1% обучающихся курят, а 74,9% обучающихся данной пагубной привычки не имеют. Спортom занимаются 60,7% студентов. Оценка академической успеваемости позволила выявить следующие результаты: 31,5% обучающихся имеют средний балл за сессию, характеризуемый как «удовлетворительно», 51,7% студентов оценивают свою успеваемость как «хорошо», а 16,8% обучающихся – как «отлично». Также 26,1% респондентов имеют постоянную работу, а 73,9% обучающихся не трудоустроены.

При оценке уровня стресса с помощью шкалы психологического дистресса Кесслера (K10) были установлены существенные различия ($p < 0,002$). Так, студенты, оценивавшие свою академическую успеваемость как «удовлетворительно», обладали повы-

шенным показателем дистресса, в отличие от обучающихся, которые характеризовали собственную успеваемость как «отлично», и наоборот, имели пониженные значения дистресса. Студенты, обучающиеся «хорошо», обладали промежуточными значениями дистресса (рис. 1).

Также была выявлена зависимость показателя дистресса от пола опрошиваемого ($p = 0,001$). При этом у мужчин уровень дистресса определялся несколько меньше, чем у женщин. Помимо зависимостей с полом и академической успеваемостью выявлена зависимость уровня дистресса и занятий спортом. У студентов, занимающихся спортом, значение дистресса оказалось ниже, чем у обучающихся, нерегулярно выполняющих физические упражнения. Также было выявлено, что у работающих студентов определяют низкий уровень дистресса в сравнении с неработающими обучающимися (рис. 2).

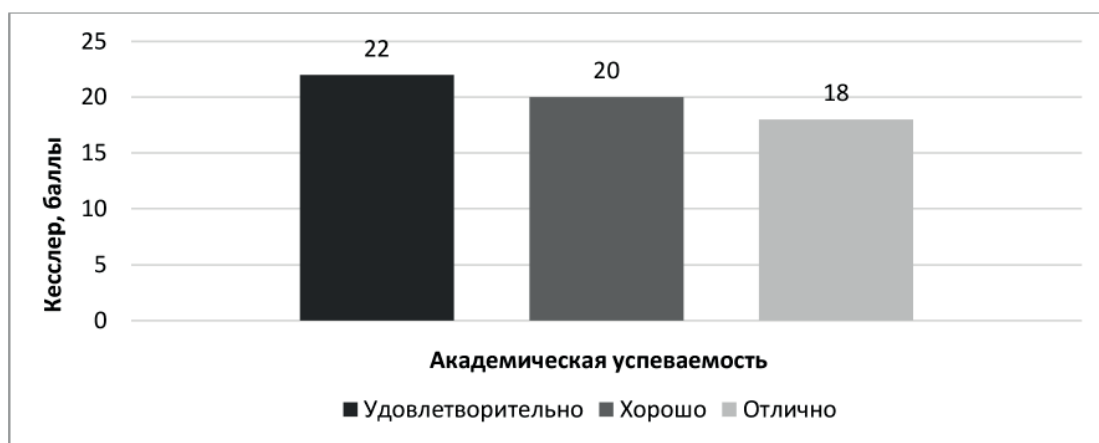


Рис. 1. Результаты опросника Кесслера по оценке уровня стресса в зависимости от академической успеваемости опрошиваемых

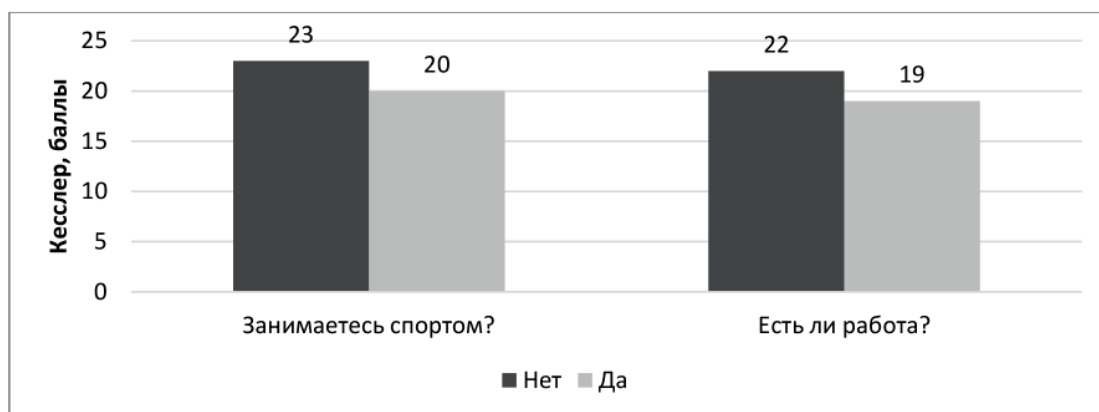


Рис. 2. Результаты опросника Кесслера по оценке уровня стресса в зависимости от пола, наличия работы и спортивной активности

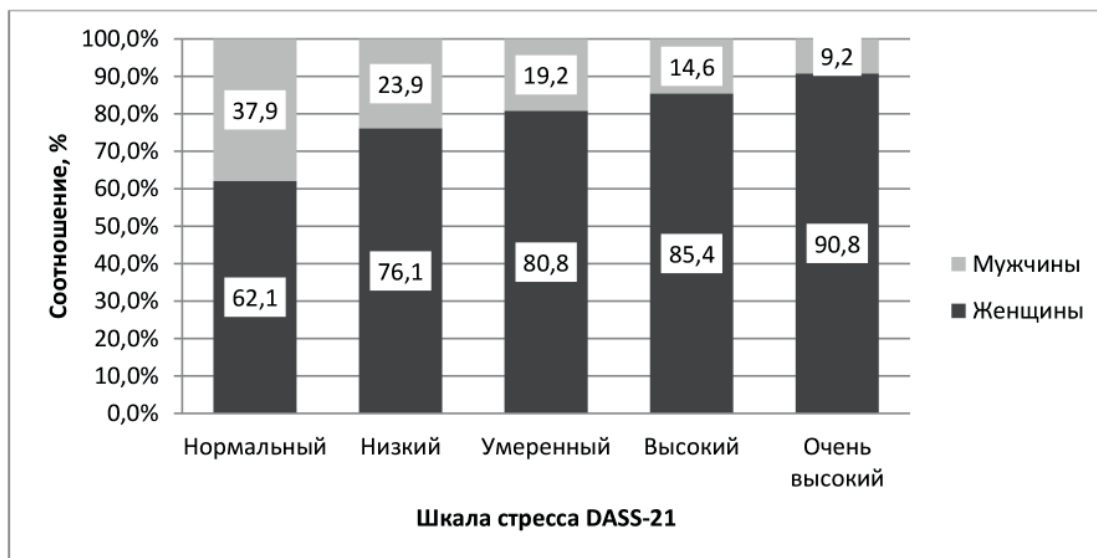


Рис. 3. Распределение испытуемых по половой принадлежности относительно категориальных групп уровня стресса, определенных с помощью шкалы стресса DASS-21



Рис. 4. Влияние физической активности на уровень стресса, определенный с помощью шкалы стресса DASS-21

При анализе данных опросника шкалы стресса DASS-21 была выявлена закономерность уровня стресса от пола испытуемого (рис. 3). Так, нормальным уровнем стресса обладает 264 студента, из которых 37,9% мужчин и 62,1% девушек. Низкий уровень стресса выявляется у 144 обучающихся. Из них 23,9% мужчин и 76,1% девушек. Умеренный уровень стресса опреде-

лили у 313 человек. Из них 19,2% мужчин и 80,8% девушек. Высокий уровень стресса имеют 178 студентов. Из них 14,6% мужчин и 85,4% девушек. Очень высокий уровень стресса определяется у 98 человек, из которых 9,2% – мужчины, и 90,8% – девушки. При увеличении уровня стресса наблюдается повышение процентного соотношения в пользу девушек.



Рис. 5. Влияние наличия работы на уровень стресса, определенный с помощью шкалы стресса DASS-21

Статистически значимых различий между уровнем стресса и академической успеваемостью не было выявлено. Определена зависимость между уровнем стресса и занятием спортом. Так, среди обучающихся с нормальным уровнем стресса 66,7% – занимались спортом, 33,3% – не выполняли физические упражнения. Среди студентов с низким уровнем стресса 67,2% опрошенных занимались спортом, а 32,8% – нет. Среди испытуемых с умеренным уровнем стресса 62,0% – занимались спортом, а 38% – нет. Среди обучающихся с высоким уровнем стресса 52,8% – занимались спортом, 47,2% – нет. Среди испытуемых с очень высоким уровнем стресса 45,9% – занимались спортом, а 54,1% – нет (рис. 4).

Также была показана зависимость уровня стресса от наличия работы у обучающегося. Таким образом, среди опрошенных с нормальным уровнем стресса 32,2% – работают, а 67,8% – нет. Среди респондентов с низким уровнем стресса 28,4% – работают, а 71,6% – нет. Среди студентов с умеренным уровнем стресса 23,3% – работают, а 76,7% – нет. Среди опрошенных с высоким уровнем стресса 23,0% – работают, а 77,0% – нет. Среди обучающихся с очень высоким уровнем стресса 21,4% – работают, а 78,6% – нет (рис. 5).

Заключение

Согласно результатам опроса, выявлен низкий уровень курящих студентов и, напротив, значительно высокий процент обучающихся занимается спортом. Стресс, выраженный в большей или меньшей степени выявлен у большого количества обучающихся. Повышенный уровень стресса связан высокими академическими нагрузками, нерегулярным питанием, нарушением режима сна и, как следствие, сбоем циркадных ритмов. Исследование проводилось в мае, в предсессионный период, поэтому уровень стресса мог быть высоким из-за приближающихся экзаменов. Также выявлено, что у работающих или занимающихся спортом студентов уровень стресса был снижен. Данные результаты говорят о том, что активная деятельность снижает стресс у человека и может быть использована в качестве одного из путей коррекции стрессового воздействия на организм обучающихся. Таким образом, для профилактики развития стресса у студентов необходимо разработать рекомендации по повышению адаптационных возможностей организма, мотивировать студентов к активной деятельности, которая будет способствовать переключению с образовательного процесса и будет являться пе-

перывом, во время которого обучающиеся смогут восстановиться.

Список литературы

1. Новицкий В.В., Уразова О.И. Патопфизиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
2. Антонов Е.В., Александрович Ю.В., Редина О.Е., Маркель А.Л. Стресс и артериальная гипертония: надпочечник как важнейшее звено формирования стойкого гипертензивного статуса // *Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: Материалы Седьмой Всероссийской научно-практической конференции, Новосибирск, 21–22 апреля 2015 года / ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины».* Новосибирск: ИП Пермяков С.А., 2015. С. 20–21.
3. Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Аникин Д.А. Роль окислительного стресса в патопфизиологии кардиоваскулярной патологии // *Вестник современной клинической медицины.* 2022. № 1. С. 107–117.
4. Чинякова К.С., Мальцева А.А. Уровень стресса как фактор риска функциональных и органических заболеваний ЖКТ // *Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков (Курск, 26–27 февраля 2016 г.).* Курск: МедТестИнфо, 2016. С. 423–425.
5. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса // *Физиология человека.* 2014. № 2. С. 123–136.
6. Астащенко А.П., Комиссарова О.В., Дорохов Е.В., Комиссаров С.А., Никоненко С.И., Варварова С.И. Исследование нейрофизиологических показателей и смещения внимания как процесса, влияющего на формирование психоэмоционального поведения // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2020. № 7. С. 534. DOI 10.31857/S0044452920070128.
7. Свиридкин П.А., Комиссарова О.В., Хатуаев Р.О., Губина О.И. Уровень тревоги, стресса и депрессии у студентов-медиков // *Агаджанянские чтения: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 25–27 мая 2023 г.).* Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2023. С. 384–387.
8. Абдулаева Э.С., Исмаилова Х.А. Влияние эмоционального стресса на учебную деятельность студента // *Вестник современной клинической медицины.* 2016. № 1. С. 74–76.
9. Астащенко А.П., Комиссарова О.В., Епихина Т.В., Волкова С.А. Синдром отложенной жизни в студенческой среде // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2021. № 85. С. 106–112.
10. Kessler R.C., Andrews G., Colpe L.J., Hiripi E., Mroczek D.K., Normand S.L., Walters E.E., Zaslavsky A.M. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress // *Psychol Med.* 2002. P. 32. DOI: 10.1017/s0033291702006074.
11. Lovibond S.H., Lovibond P.F. *Manual for the Depression Anxiety & Stress Scales.* (2nd Ed.) Sydney: Psychology Foundation of Australia, 1995. 42 p.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 618.15-006.52

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ
ШЕЙКИ МАТКИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ****Федотова Е.И., Макеева А.В., Енькова Е.В., Хоперская О.В.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, e-mail: katusha_999_1@mail.ru*

В последние годы рак шейки матки в Российской Федерации является актуальной социальной и медицинской проблемой из-за высокой частоты заболеваемости и большого процента выявления на запущенных стадиях. Все это определяет причину смертности пациенток репродуктивного возраста, а также выступает неутешительным прогнозом в ближайшие годы. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки – это изменение клеточной структуры слизистой оболочки шейки матки, которое является предрасполагающим фактором в развитии онкопатологии женской репродуктивной сферы. Одной из самых частых форм морфологического предрака является дисплазия шейки матки. В связи с этим, целью исследования явилась оценка клинического случая дисплазии шейки матки высокой степени с описанием её нетипичного развития. Приведенный клинический случай дисплазии шейки матки высокой степени с нетипичным развитием заболевания взят из личного архива врача кабинета патологии шейки матки БУЗ ВО «ВГКП №1» Минздрава РФ. В работе показано, что при правильном обследовании и своевременном выполнении оперативного лечения возможно предупредить развитие дисплазии и исключить её переход в рак шейки матки. Случай демонстрирует возможность органосохраняющего подхода, а также напоминает о целесообразности профилактического гинекологического обследования пациенток с целью ранней диагностики дисплазий и проведения органосохраняющего лечения.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки, этиология

**CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA
OF THE CERVIX OF A HIGH DEGREE****Fedotova E.I., Makeeva A.V., Enkova E.V., Khoperskaya O.V.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia,
Voronezh, e-mail: katusha_999_1@mail.ru*

In recent years, cervical cancer in the Russian Federation has been an urgent social and medical problem due to the high incidence and high percentage of detection at advanced stages. All this determines the cause of mortality in patients of reproductive age, and also acts as a disappointing forecast in the coming years. Cervical intraepithelial neoplasia of the cervix is a change in the cellular structure of the mucous membrane of the cervix, which is a predisposing factor in the development of oncopathology of the female reproductive sphere. One of the most common forms of morphological precancerous is cervical dysplasia. In this regard, the aim of the study was to evaluate a clinical case of high-grade cervical dysplasia with a description of its atypical development. The above clinical case of high-grade cervical dysplasia with atypical development of the disease is taken from the personal archive of the doctor of the cervical pathology office of the Ministry of Health of the Russian Federation. The work shows that with proper examination and timely surgical treatment, it is possible to prevent the development of dysplasia and exclude its transition to cervical cancer. The case demonstrates the possibility of an organ-preserving approach, and also recalls the expediency of preventive gynecological examination of patients for the purpose of early diagnosis of dysplasia and organ-preserving treatment.

Keywords: cervical dysplasia, human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia of the cervix, etiology

В настоящее время остро стоит вопрос более детального изучения злокачественных новообразований, в том числе и опухолей шейки матки, которые устойчиво занимают пятое место в России среди онкологических заболеваний у женщин после рака молочной железы, кожи, тела матки и рака толстой кишки. В 2022 году в России диагностировано 15,6 тысяч новых случаев рака шейки матки. По прогнозу мирового издания «The Lancet» к 2030 году в странах, где вакцинация от ВПЧ внедрена на государ-

ственном уровне, например, в Европе, заболеваемость составит 4 человека на 100 тысяч населения. В России же прогнозируется 30 человек на 100 тысяч населения.

Дисплазия шейки матки – это атипическая трансформация клеток эпителия шейки матки с нарушением «слоистости», но без вовлечения в процесс поверхностного слоя и стромы. В репродуктивном возрасте на уровне наружного зева располагается место стыка многослойного плоского эпителия эктоцервикса и цилиндрического

эпителия эндоцервикса. Это место является переходной зоной или зоной трансформации, в которой чаще всего локализуются опухолевые процессы. Процесс регенерации цилиндрического эпителия обеспечивают резервные клетки, которые при гормональном дисбалансе или воспалении могут превращаться в клетки плоского эпителия. Таким образом, вблизи зоны трансформации нередко формируется незрелый метапластический эпителий, который станет началом для развития дисплазии.

В настоящее время доказана этиологическая роль ВПЧ в возникновении данного заболевания. Высокоонкогенными штаммами являются папилломавирусы 16, 18, а также 31, 33, 35 типы [1, с. 81]. Генотип вируса папилломы человека представлен двумя белками капсида L1-L2 и семью регуляторными белками E1-E7. В патогенезе рака шейки матки основную роль играют белки E6-E7, которые блокируют основные антионкогены (P53 и c-erb-B2). Защита клетки от злокачественного перерождения обеспечивается семейством опухолевых супрессоров, главным из которых и является белок P53, который в свою очередь служит фактором активации апоптоза [2, с. 788].

Гиперплазия базальных клеток многослойного плоского эпителия является главным критерием развития дисплазии с дальнейшим нарушением дифференцировки тканей и проявлением клеточного атипизма. Дисплазия характеризуется утолщением шиповатого слоя вследствие увеличения скорости созревания слоев эпителия и увеличением митотической активности с преобладанием процессов энергетического обмена. В дальнейшем происходит повреждение структуры клеток, характеризующееся увеличением ядер по сравнению с цитоплазмой и патологическими митозами.

Выделяют три степени дисплазии: легкая, средняя и тяжелая (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – соответствует CIN-I, CIN-II, CIN-III). По современной классификации LSIL и HSIL различают в зависимости от скорости обновления клеток и уровня полиморфизма [3, с. 89].

При легкой дисплазии (CIN-I) развивается гиперплазия базального и парабазального слоев, возникает клеточный и ядерный полиморфизм, происходит нарушение процесса митотического деления, клетки промежуточного и поверхностного слоев при этом остаются неизмененными. Средняя степень дисплазии (CIN-II, LSIL) характеризуется поражением 1/3–2/3 толщины многослойного плоского эпителия. Пораженные близко прилегают к соседним

клеткам и приобретают вытянутую, овальную форму. К тому же, рядом с измененными клетками находятся и неизмененные, характерные больше для поверхностных и промежуточных слоев. При выраженной дисплазии эпителия (CIN-III, HSIL) гиперплазированные клетки заполняют более 2/3 эпителиального слоя. Ядра увеличиваются в размерах, становятся вытянутыми и гиперхромными, с четкими границами и наличием митозов [4, с. 320].

Дисплазия может протекать в нескольких вариантах. Процесс дисплазии может быть стабильным и неизменным, может проявляться прогрессированием изменений в нижних слоях эпителия, либо же его регрессом, за счет отторжения патологических клеток и роста нормального эпителия. Эпителиальные дисплазии возникают на фоне заболеваний, например, передающихся половым путем, а также не всегда сопровождаются морфологическими изменениями шейки матки. Жалобы пациентов обычно не специфичны, симптоматика обусловлена сопутствующей гинекологической патологией. Из частых жалоб могут возникать боли при длительных менструациях, бели и кровянистые выделения, а также утомляемость и слабость [5, с. 99].

Скрининговыми методами диагностики эпителиальных дисплазий являются микроскопическое цитологическое исследование, жидкостное цитологическое исследование, точность которого зависит от правильности забора материала, а также определение ВПЧ молекулярно-биологическими методами [6, с. 220].

Цель исследования – оценить клинический случай дисплазии шейки матки высокой степени и привести пример нетипичного течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Клинический случай приведен из личного архива врача кабинета патологии шейки матки БУЗ ВО «ВГКП №1» Минздрава РФ, представившего данные о пациентке. Материалом статьи стал подробный разбор клинического случая, который включал в себя обследование и хирургическое лечение пациентки 46 лет, с диагнозом: N87.2: Резко выраженная дисплазия шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия 3 степени).

Клинический случай несет информацию о детальном обсуждении клинической картины болезни у конкретного пациента и включает в себя индивидуальные значения показателей и тактики лечения. В свою очередь, современному врачу в какой бы об-

ласти медицины он не работал, нужно постоянно дополнять свои знания о новых случаях, которые возникают при диагностике и лечении пациентов с целью лучшего понимания этиопатогенетических особенностей течения заболевания и совершенствования клинического мышления.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентка 46 лет, обратилась в БУЗ ВО «ВГКП №1» Минздрава РФ для подтверждения диагноза N87.9: Дисплазия шейки матки неуточненная. Жалоб на момент обращения не было.

Анамнез пациентки не отягощен. В настоящий момент женщина принимает комбинированные оральные контрацептивы с целью контрацепции. Данные общего осмотра без особенностей. *Гинекологический осмотр:* наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. При осмотре в зеркалах – имеется эктропион небольших размеров. Слизистая влагалища визуально не изменена. Наружный зев щелевидный.

Бимануальный осмотр: матка нормального размера, плотная, подвижная и безболезненная при прощупывании. Придатки с обеих сторон не пальпируются.

По данным лабораторных исследований установлены следующие отклонения. При микроскопии мазка от 27.09.21г. обращает на себя внимание повышенное количество лейкоцитов в локусе из цервикального канала – 20-25, в отделяемом влагалища – смешанная микрофлора, что свидетельствует о наличии дисбиотического состояния.

Тест на ПЦР обнаружил у пациентки ВПЧ 16-го типа.

Цитологическое заключение – HSIL.

По данным инструментальной диагностики – при УЗИ выявлен внутренний эндометриоз.

Кольпоскопия: по результатам предшествующего осмотра от сентября 2021 и во время осмотра при поступлении у пациентки аномальная кольпоскопическая картина 2 степени – быстрое побеление эпителия и длительное удержание ацетобелости на уксусной пробе, выявление толстого плотного ацетобелого эпителия с четкими контурами, в том числе вокруг открытых желез и внутри зоны трансформации, грубая мозаика и пунктация, бугристость эпителия. После выявления подобной кольпоскопической картины с учетом третьего типа зоны трансформации и возраста пациентки, ей сразу же была предложена конизация шейки матки.

На основании клинико-лабораторных данных больному поставлен *предварительный диагноз* – тяжелая дисплазия шейки матки, инфицирование ВПЧ. Клинико-лабораторные показатели, и в том числе ВПЧ-тестирование позволяет выделить группу повышенного риска развития неопластических изменений в шейке матки, так как при воздействии инфекционного фактора в многослойном плоском эпителии установлены выраженные цитологические изменения [7, С. 262].

Лечение. Произведена конизация под кольпоскопическим контролем от 04.10.21 без осложнений.

Гистологическое заключение от 13.10.21 выявлено: очаговое интраэпителиальное плоскоклеточное поражение шейки матки высокой степени (CIN-III, HSIL) с погружением в цервикальные крипты. Край резекции отстоит от линии неоплазии на 5 мм.

Соскоб из цервикального канала: пласты многослойного плоского эпителия, измененного во всю толщу (HSIL).

По данным гистологического заключения остается резидуальное поражение, что зачастую требует повторного оперативного вмешательства. В результате обращения в областной онкодиспансер пациентке была предложена экстирпация матки, от которой она отказалась.

При контрольном кольпоскопическом исследовании от 26.11.21 (пациентка находилась на более раннем проведении послеоперационного обследования) была установлена аномальная кольпоскопическая картина 1 степени при втором типе зоны трансформации – тонкий ацетобелый эпителий небольшой плотности, с медленно возникающей и быстро проходящей реакцией на уксусную кислоту, с неровными нечеткими краями, с нежной пунктацией и мозаикой. На цитологии – LSIL. ВПЧ положительный статус. Учитывая результат морфологического исследования и клинико-лабораторные данные, была предложена повторная конизация.

Была проведена реконизация самым узким и высоким электродом «парус» ввиду миниатюрного размера шейки и остаточного поражения по ходу цервикального канала.

Гистологическое заключение после реконизации: цервикальная эктопия с плоскоклеточной метаплазией, хронический цервицит. Через 10 дней после повторной операции по результатам гистологического исследования предполагаемый диагноз остаточного поражения не был подтвержден.

Послеоперационный период осложнился профузным кровотечением на 17 сутки.

Пациентку госпитализировали в дежурный стационар, где провели тугую тампонаду влагалища и внутривенные инфузии транексамовой кислоты. Спустя несколько дней пациентка снова пожаловалась на уже менее обильные кровянистые выделения из половых путей. При осмотре в зеркалах: выведение шейки матки крайне болезненно, шейка цианотична, раздута, бочкообразна, из области наружного зева выступает кровянистый сгусток (рис. 1). При УЗИ: сгусток в цервикальном канале 27*14 мм, выполнивший роль «эндоцервикального тампона». Впоследствии сгусток самостоятельно рассосался, а последствием оперативного лечения остался частичный стеноз цервикального канала, осложняющий забор мазков, но не приносящий дискомфорта самой женщине.



Рис. 1. Шейка матки на 22 день после реконизации и эпизода кровотечения: на 17 сутки послеоперационного периода: шейка матки сформирована, из области наружного зева выстоит сгусток

У пациентки были взяты контрольные мазки на цитологическое исследование и ВПЧ-тест через три, шесть и двенадцать месяцев, в результате которых не было выявлено патологии.

В настоящее время по результатам цитогаммы от 19.10.2023 – лейкоциты в незначительном количестве, присутствуют клетки многослойного плоского эпителия поверхностных и промежуточных слоев, группы клеток цилиндрического эпителия, цитогамма без особенностей.

Кольпоскопическое исследование показывает нормальную кольпоскопическую картину при третьем типе зоны трансформации – патологических процессов на шейке матки не обнаружено, отсутствует ацетобелый эпителий, поверхность слизистой ровная гладкая, бледно-розового цвета, отрицательные пробы с уксусной кислотой и люголем (рис.2).

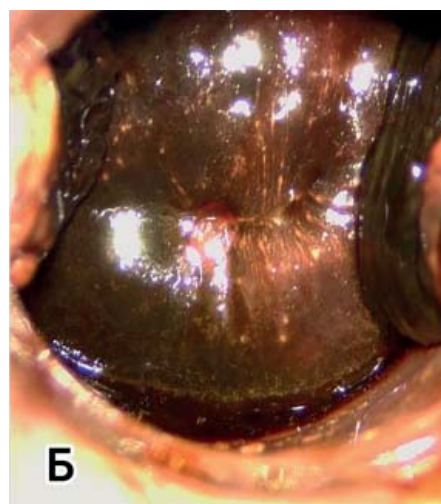


Рис.2. А – Проба с уксусной кислотой; Б – Проба Шиллера (с люголем). Отсутствует поражение шейки матки при 3 типе зоны трансформации

Заключение

Клинический случай демонстрирует, что наличие остаточного поражения по гистологическому заключению не всегда означает необходимость хирургического вмешательства. В данном случае игнорировать положительные скрининговые тесты и аномальную картину при кольпоскопии, разумеется, было бы неправильно. Однако цитологическое заключение LSIL и аномальную кольпоскопическую картину можно объяснить регенераторными процессами. На протяжении первых трех и даже шести месяцев может отмечаться остаточная вирусная нагрузка, но затем вирус имеет тенденцию к элиминации. Возможно, более ранний осмотр, менее чем через три месяца после операции, явился причиной гипердиагно-

стики, что подчеркивает важность исполнения рекомендаций, отраженных в регламентирующих документах.

Ежегодный гинекологический осмотр и сдача анализов для цитологического исследования позволяет своевременно обнаружить патологию и проводить лечение на раннем этапе развития болезни. Именно это помогло пациентке остановить прогрессирование предрака и избежать дальнейших необратимых последствий, что привело к сохранению репродуктивной функции женщины.

Список литературы.

1. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки // Гинекология. 2000. Т. 2, № 3. С. 80-83.
2. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патология физиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т. 1. 788 с.
3. Оразалиева А.М., Тошиева Г.А., Гельдыев А.А. Гистоморфометрия как ключ к диагностике и лечению патологии шейки матки при миомах // Молодой ученый. 2017. № 43(177). С. 87-92.
4. Сапожкова Н.В., Семушкина Л.С., Иванцева Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Никаноров В.Н., Аравина О.Р. Особенности течения предрака и рака шейки матки // Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи: сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (Самара, 09 ноября 2017 г.) Самара: Вектор, 2017. С. 320-323.
5. Ветелина В.В. Регуляция клеточного цикла при предраковых процессах в эктоцервиксе // Пермский медицинский журнал. 2014. Т. 31, № 3. С. 99-104.
6. Чумакова Д.Д., Жевнов Д.Д. Оценка эффективности выявления инвазивного рака шейки матки в Гомельской области // Проблемы и перспективы развития современной медицины: Сборник научных статей XIX Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых (Гомель, 05–06 мая 2022 года). Том 5. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2022. С. 220-222.
7. Андосова Л.Д. Клинико-лабораторные аспекты в оценке заболеваний шейки матки при папилломавирусной инфекции: специальность 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика»: дис. ... докт. мед. наук. Нижний Новгород, 2014. 262 с.

УДК 616.379-008.64

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В УСЛОВИЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹Корнопольцева Л.В., ¹Фокина М.А., ²Корнопольцева Т.В.

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,

e-mail: joestar1002@gmail.com, Fokina.marina.mgmu@yandex.ru;

²Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения

Российской академии наук, Улан-Удэ, e-mail: tv-kornopol@mail.ru

Объект исследования данной научной статьи – эндотелиальная дисфункция, развивающаяся на фоне сахарного диабета. В ходе работы были проанализированы источники баз данных Medline, Google Scholar, PubMed, Elibrary в количестве 100 научных работ и выделен патогенез заболевания с учетом гипергликемии, наблюдаемой при сахарном диабете, который заключается, главным образом, в недостаточности выраженности эффектов оксида азота (II) или его недостатке из-за процессов, вызванных постоянно повышенным уровнем глюкозы в крови и оксидативным стрессом. Также были изучены возможности коррекции данной патологии как с помощью лекарственных препаратов, причем не только корректирующих уровень сахара в крови, но и других, воздействующих на прочие точки приложения – протекторов эндотелия, ингибиторов аргиназы в комбинации с L-аргинином, ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, донаторов азота, альфа- и бета-адреноблокаторов, витаминов и других препаратов, поддерживающих антиоксидантную систему глутатиона, так и при помощи правильного сбалансированного питания, диет и физических упражнений. Проведен опрос среди больных сахарным диабетом для выявления наиболее применяемых препаратов. Рассмотрены механизмы воздействия лекарственных препаратов. Проведено сравнение вариантов физических упражнений и их соответствие больным, различным по весу, возрасту и тяжести заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, лечение сахарного диабета 2 типа, лечение эндотелиальной дисфункции, патогенез эндотелиальной дисфункции

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS

¹Kornopol'tseva L.V., ¹Fokina M.A., ²Kornopol'tseva T.V.

¹First Moscow State University named after. I.M. Sechenov

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

e-mail: joestar1002@gmail.com, Fokina.marina.mgmu@yandex.ru;

²Institute of General and Experimental Biology, Siberian Branch

of the Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude, e-mail: tv-kornopol@mail.ru

The object of study of this scientific article is endothelial dysfunction that develops against the background of diabetes mellitus. In the course of the work, the sources of the Medline, Google Scholar, PubMed, and Elibrary databases in the amount of 100 scientific writings were analyzed and the pathogenesis of the disease was identified, taking into account hyperglycemia observed in diabetes mellitus, which consists mainly in the insufficient expression of the effects of nitric oxide (II) or its deficiency due to processes caused by constantly elevated blood glucose levels and oxidative stress. The possibilities of correcting this pathology were also studied using medications, not only those that correct blood sugar levels, but also others that affect other points of application – endothelial protectors, arginase inhibitors in combination with L-arginine, ACE inhibitors, calcium channel blockers, nitrogen donors, alpha- and beta-blockers, vitamins and other drugs that support the antioxidant glutathione system, and through proper balanced nutrition, diet and exercise. A survey was conducted among patients with diabetes to identify the most used drugs. The mechanisms of action of drugs are considered. A comparison was made of physical exercise options and their compliance with patients of different weight, age and severity of the disease.

Keywords: diabetes mellitus, treatment of type 2 diabetes mellitus, treatment of endothelial dysfunction, pathogenesis of endothelial dysfunction

Сахарный диабет – комплексное заболевание, включающее в себя патологии различных систем организма. Диабетическая нейропатия, нефропатия, кардиопатия, ретинопатия, макроангиопатия возникают

из-за постоянной гипергликемии [1]. Микроангиопатии, развивающиеся вследствие поражения эндотелия сосудов, являются предшественниками большинства патологических состояний, формирующихся

при сахарном диабете. Патологии, которые развиваются при эндотелиальной дисфункции и методы их лечения – приоритетные направления для исследований в сфере здравоохранения.

Цель исследования: провести анализ данных, полученных за двадцатилетний период о причинах возникновения эндотелиальной дисфункции в условиях сахарного диабета и методах ее коррекции.

Материалы и методы исследования

В ходе работы было проанализировано 100 источников таких баз данных, как Medline, Google Scholar, Elibrary, PubMed, в ходе анализа 36 источников были приведены в списке литературы.

Результаты исследования и их обсуждение

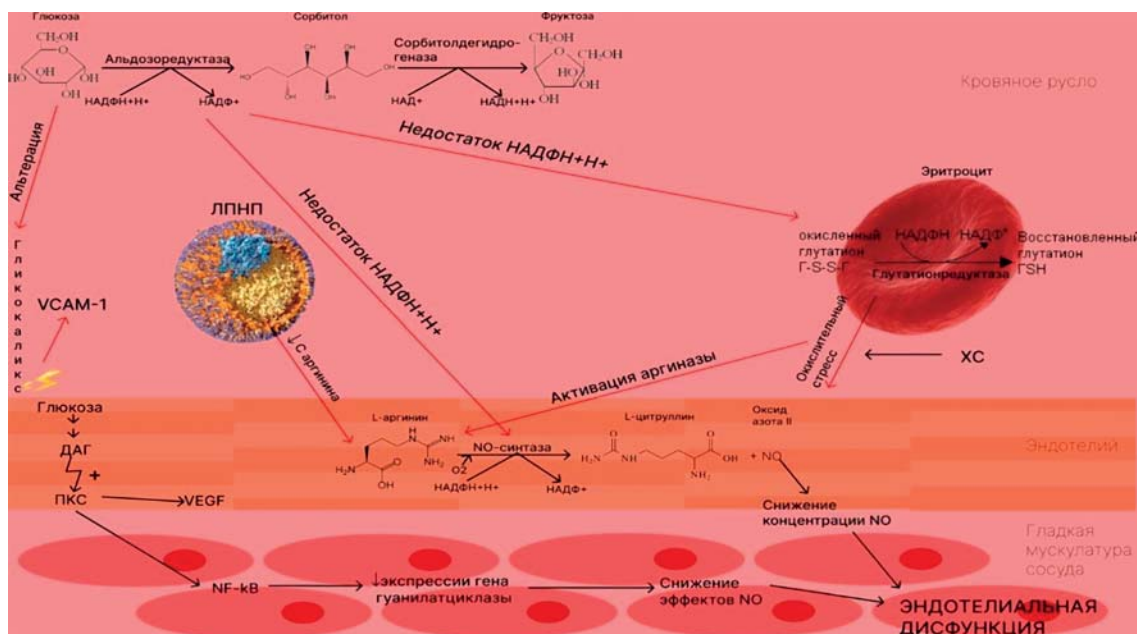
Эндотелий производит огромное количество биологически активных веществ, таких, как вазоконстрикторы, вазодилататоры, агрегантов, антиагрегантов, прокоагулянтов и других, тем самым обеспечивая нормальное функционирование организма. При физиологическом балансе преобладают явления, вызывающие дилатацию сосуда: происходит синтез ингибиторов агрегации и коагуляции, ингибиторов фибринолиза. При нарушениях в работе эндотелиальных клеток активируются такие процессы, как агрегация лейкоцитов и тромбоцитов (вследствие чего образуется тромб), вазоконстрикция, а также из-за повреждения сосудистой стенки активируются процессы воспаления, что приводит к повреждению сосудистой стенки. Повреждение эндотелия влечет за собой полиорганную недостаточность, так как диффузия питательных веществ и кислорода через него снижается.

Оксид азота (II) или NO – один из вазодилататоров в организме человека. При образовании комплекса кальций-кальмодулин вследствие вазоконстрикции происходит активация NO-синтазы; синтезированный эндотелиальной NO-синтазой в небольших количествах, NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосуда, где активирует гуанилатциклазу, которая повышает в клетке концентрацию циклического ГМФ, что активирует протеинкиназу G и протеинфосфатазу, фермент дефосфолирует субъединицу ионного канала для калия, что приводит к усиленному выходу его из клетки. Из-за снижения мембранного потенциала снижается проницаемость мембраны для ионов калия, а также снижается и внутриклеточная концентрация кальция, что и вызывает расслабление клетки и рас-

ширение сосуда. Для синтеза оксида азота II необходимы не только источники азота (L-аргинин, органические нитраты и др.), но и NADPH+H⁺ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), FAD (флавинадениндинуклеотид), FMN (флавиномононуклеотидфосфат), BH₄ (тетрагидробиоптерин), гем и кальмодулин [1].

Так как NO синтезируется из L-аргинина, необходимо следить за концентрацией этого вещества в крови. Попадая в клетку, он метаболизируется до гидроксид-L-аргинина, что упрощает его превращение в вазодилататор, а также снижает активность аргиназы, которая смещает реакцию в сторону образования орнитина. Также существует и эндогенный конкурентный ингибитор NO-синтазы – асимметричный диметиларгинин, который снижает активность NO-синтазы вследствие конкурентного ингибирования фермента [2].

В условиях сахарного диабета решающую роль в генезе эндотелиальной дисфункции играет постоянная гипергликемия. Глюкоза метаболизируется по полиоловому пути, результатом которого может стать как образование сорбитола, причем сорбитол может откладываться на стенках сосудов, так и дальнейшее превращение его в фруктозу [3]. При синтезе сорбитола из фруктозы затрачивается NADPH+H⁺, который необходим для нормальной работы антиоксидантной системы глутатиона, а также NO-синтазы. Таким образом, при гипергликемии снижается активность глутатиона, то есть увеличивается токсическое воздействие окислителей на сосудистую стенку. Кроме того, снижается выработка оксида азота (II), скорость его диффузии к гладкомышечным клеткам, а также и сам вазодилататор, взаимодействуя с супероксид-анионом, превращается в NO₃⁻ (пероксинитрит), распадающийся после на оксид азота (IV) и гидроксильный радикал, обладающий повышенной активностью и оказывающий прямое повреждающее действие на эндотелий. Окисленные липопротеины низкой плотности и лизофосфатидилхолин снижают уровень L-аргинина и эндотелиальной NO-синтазы, а избыток холестерина в сыворотке крови повышает синтез сосудистой стенкой супероксидов, которые, как было описано выше, негативно воздействуют на концентрацию оксида азота (II), а также и воздействуют на вещества в кровяном русле. Под действием свободных радикалов активируется аргиназа II, катализирующая превращение L-аргинина в L-орнитин и мочевину, снижая концентрацию L-аргинина и, следовательно, NO.



Влияние гипергликемии на развитие эндотелиальной дисфункции
Источник: разработано автором

Также стоит упомянуть и об модифицированных гликированных ЛПНП, которые участвуют в образовании иммунных комплексов, из-за чего повышается риск отложения их на стенках сосудов и образования атеросклеротических бляшек, что позже может привести к тромбозам и другим осложнениям [4, 5, 6]. Кроме активации полиолового пути, при повышенной концентрации глюкозы в крови активируется путь диацилглицерол-протеинкиназа C, что приводит к индукции многих процессов. Так, повышается проницаемость сосудистой стенки и нарушается эндотелийзависимая релаксация сосуда. Также протеинкиназа C способствует увеличению синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к ремоделированию сосуда – гипертрофии, гиперплазии, нарушениям взаимного расположения структурных элементов по отношению друг к другу. Кроме того, активируется транскрипционный фактор NF-κB в гладкомышечных клетках, который отвечает за иммунный ответ, апоптоз и клеточный цикл, повышает выделение провоспалительных цитокинов, подавляет экспрессию гена и активность гуанилатциклазы, через которую оксид азота (II) выполняет свою функцию [7, 8]. Кроме недостатка вазодилаторов повышается и продукция медиаторов воспаления, таких, как эндотелин-1, гомоцистеин, ингибитор активатора плазминогена и других. Эти вещества также используются как маркеры

в диагностике эндотелиальной дисфункции. Также увеличивается синтез молекул адгезии из семейства селектинов и иммуноглобулинов, молекул адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток PECAM-1, сохраняющих целостную структуру кровеносных сосудов и принимающих участие во взаимодействии лейкоцитов с эндотелием сосудов и их миграции через эндотелий при воспалительных процессах. Повышается также и экскреция тромбогенных факторов – тканевого фактора TF, ингибитора активатора плазминогена-1 PAI-1 (который также является вазодилатором) [9].

Таким образом, существует много факторов, приводящих к возникновению дисфункции эндотелия, каждый из которых можно по-своему корректировать.

Коррекция эндотелиальной дисфункции

По итогам опроса, проведенного в апреле 2023 года среди 50 человек, больных сахарным диабетом, наиболее часто используемые препараты, применяемые пациентами – инсулин и сахароснижающие препараты, такие, как “Форсига”, “Джардис”, “Галвус”, “Глюкофаж Лонг”, “Глюконорм” и подобные. Их механизм действия основан на снижении общей гипергликемии за счет блокирования рецепторов, ферментов или повышения выработки инсулина и чувствительности к нему. Подкожные импланты со стволовыми плюрипотентными клетками поджелудочной железы, которые

способны вырабатывать дополнительный инсулин [10], а также инсулиновые помпы, имплантированные в тело и управляемые путем проглатывания капсулы с дополнительным инсулином [11] также являются способами поддержки оптимального уровня глюкозы в крови.

В настоящее время растет интерес к исследованию моноклональных антител. Так, для предупреждения опосредованного Т-клетками уничтожения клеток островков Лангерганса используют препарат теплизумаб ("Tzield"), препарат абатацепт препятствует активации Т-клеток (антитело к CD44), что также снижает процессы разрушения клеток поджелудочной железы [12]. Особенностью препарата алефацепт является то, что при длительном применении этого препарата повышается уровень С-пептида (его количество эквивалентно количеству инсулина), что приводит к необходимости корректировать дозу сахароснижающих препаратов [13]. Стоит учитывать, что при применении имплантов и моноклональных антител необходимо также назначать иммунодепрессивную терапию, так как последствия реакции иммунной системы на антигены может превысить положительный эффект терапии.

Применение других групп лекарственных препаратов направлено не на снижение общего уровня глюкозы крови, а на иные мишени. В терапии больных сахарным диабетом используются комбинации L-аргинина с L-норвалином. Первое вещество пополняет запас аргинина, за счет чего увеличивается синтез оксида азота (II), а второе является ингибитором орнитинтранскарбамоилтрансферазы, так как норвалин структурно схож с орнитином. Таким образом, орнитин накапливается и ингибирует аргиназу. Норвалин также повышает синтез аргинина из цитруллина, что дополнительно повышает количество выделяемого NO [14]. Другая группа препаратов – простаглицлин (Pgl2) и его аналоги, являясь вазодилаторами, также снижают агрегацию тромбоцитов и проницаемость эндотелия, однако стоит учитывать, что эффекты простаглицлина могут перекрываться эффектами других простаглицлинов или других веществ, что может даже усугубить дисфункцию эндотелия.

Ингибиторы АПФ также можно использовать в качестве корректоров дисфункции эндотелия, так как эти препараты угнетают развитие и миграцию гладкомышечных клеток, агрегацию лейкоцитов, а также уменьшают воздействие оксидативного стресса за счет снижения окисления свободными радикалами и стабилизируют атеросклеротические бляшки. За счет своего основного

действия (ингибирования АПФ) снижается синтез мощных вазоконстрикторов вазопрессина и ангиотензина II, то есть применение этих препаратов способствует вазодилатации. Блокирование АТ-рецепторов 1-го типа приводит к снижению образования супероксид-радикалов, а стимуляция АТ-рецепторов 2 типа приводит к вазодилатации (из-за сопряженной активации систем брадикинина и NO). К тому же, каптоприл также увеличивает концентрацию оксида азота II и других вазодилаторов, а цилазаприл увеличивает синтез эндотелиального гиперполяризующего фактора [15].

Эндотелиопротектор даларгин (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинин) является новым препаратом для лечения повреждений эндотелия. Это вещество снижает риск апоптоза эндотелиоцитов, уничтожения межклеточных контактов между эндотелиальными клетками за счет сохранения белков адгезионных и плотных контактов соответственно – VE-кадгерина и клаудина, а также уменьшает количество и площадь межклеточных промежутков [16, 17, 18]. Комбинация адеметионина и таурина также положительно влияет на функционирование сосудистого эндотелия [19, 20]. Среди других препаратов эндотелиопротективное действие оказывают флавоноид флавицин, сулодексид [21, 22].

Также возможно использование донаторов азота – органических нитратов и нитритов. Натрия нитропруссид, нитроглицерин и другие препараты в процессе метаболизма выделяют оксид азота (IV), после превращающийся в нитрозотиол, который является посредником в реакциях образования оксида азота (II), поэтому препаратами оказывается вазодилатирующее действие. Нитриты же на наружной стороне мембраны превращаются в NO, кофакторы реакции – сероводородные доноры [23].

Блокаторы кальциевых каналов также могут быть препаратами, используемыми при комплексной терапии как сахарного диабета в целом, так и дисфункции эндотелия в частности. Действие обусловлено снижением поступления кальция через каналы и, следовательно, снижения сократимости клеток мышц. Кроме того, снижается агрегация тромбоцитов, рост и пролиферация гладкомышечных клеток и инактивируется эндотелин (главный антагонист NO). Также замедляется экспрессия генов VCAM-1 и ICAM-1, которые способствуют адгезии лейкоцитов [23].

Бета-адреноблокаторы часто не рассматривают как препараты для лечения дисфункции эндотелия, в отличие от альфа-адреноблокаторов, однако существует ле-

каршественное средство, которое применяется при данной патологии – небиволол. В процессе метаболизма небиволола выделяется NO, также он восстанавливает активность антикоагулянтной системы и снижает агрегацию тромбоцитов [23].

В условиях сахарного диабета эффективность работы антиоксидантной системы снижается, что приводит к нейтрализации образовавшегося NO. Поэтому при комплексной терапии сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции необходимо учитывать и поступление витаминов-антиоксидантов, таких, как витамин С (аскорбиновая кислота), никотиновая кислота (витамин PP, в том числе и используемый как профилактика атеросклероза), а также витамина D [24, 25]. Прием N-ацетилцистеина может стать поддержкой глутатионовой системы, так как это вещество при метаболизме превращается в L-цистеин, что способствует продукции глутатиона в печени и легких. Также это вещество способно снижать эффект некоторых цитокинов, активировать гуанилатциклазу, а SH-группы превращают NO в достаточно стабильный SH-нитрозотиол [26].

Однако, не только применение лекарственных препаратов входит в лечение сахарного диабета и сопутствующих патологий. Специалисты часто назначают пациентам с сахарным диабетом 2 типа диету или советуют увеличить ежедневную физическую активность [27], основная цель этих действий – снизить не только уровень глюкозы в крови, но и массу тела. Традиционное искусство 太极拳 (пиньинь “taijiquan”, буквально: “кулак Великого Предела”) [28] из 24 упражнений низкой или умеренной интенсивности, а также комбинация из 太极拳 и упражнений с отягощением или йогой – комплексы упражнений, назначаемые специалистами для коррекции сахарного диабета 2 типа. Упражнения с отягощением, в том числе и силовые тренировки, хорошо подходят для жиросжигания [29, 30, 31], однако они подходят не всем больным, поэтому, в зависимости от возраста, массы тела и тяжести заболевания необходимо выбирать подходящий вид тренировок. Также корректируется доза сахароснижающих препаратов, или же можно добиться полной их отмены. Первым шагом в лечении сахарного диабета 2 типа как для пожилых, так и для молодых людей станет ежедневная пешая прогулка. Применение же кардиотренировок, вопреки всеобщему мнению, не так эффективно для сжигания жира, а при лишнем весе, что является частой проблемой сахарного диабета 2 типа, наоборот, может привести к более печальным

последствиям, в том числе поражениям коленей и обострению патологий сердечно-сосудистой системы [32]. Стоит учитывать, что при приеме сахароснижающих препаратов необходимо иметь при себе средства для подъема уровня глюкозы в крови, например – сахар или фруктовый сок.

Кроме физических нагрузок важную часть коррекции патологии играет и питание. Существует достаточно много различных способов, включая монодиеты, кето-диеты, высокобелковые, низкоуглеводные, лечебные диеты (разработанные под конкретные заболевания, например – “Стол №9”), интервальное голодание и прочие. Однако об эффективности каждой из этих диет до сих пор идут споры. Так, например, кетодиеты, являются достаточно разнообразными (по количеству разрешенных углеводов в день), что позволяет пациенту свободно выбирать удобную диету, и достаточно насыщающими (за счет большого количества белков или жиров), что приводит к улучшению общего состояния пациентов, гликемического контроля, снижению уровня ЛПНП, и уровня глюкозы и веса. Однако при таком типе питания организм не получает необходимое количество некоторых микроэлементов, а недостаток углеводов в питании может вызывать гипогликемию, которая не купируется глюконеогенезом из поступающих и имеющихся жирных кислот. Другие побочные эффекты – тошнота, диарея, кетоацидоз, гипопроteinемия, снижение плотности костной ткани, у людей с избыточной массой тела может прогрессировать атеросклероз, а при запущенном или длительно текущем СД могут усугубиться патологии глаз и почек. При питании, почти полностью исключающем углеводы, необходима коррекция доз сахароснижающих препаратов или же полная их отмена. [33, 34]. Пациентам рекомендуется придерживаться диеты согласно “Стол №9” по Певзнеру, где ограничения менее жесткие, но все же существуют [35]. Этот метод питания более разнообразен и достаточно часто назначается диетологами при сахарном диабете. Существует также принцип “Здоровой тарелки”, где соблюдается баланс КБЖУ, необходимых взрослому человеку [36]. Так, при приеме пищи пациент сможет получить нужное количество микроэлементов. Для коррекции эндотелиальной дисфункции в свою “тарелку” стоит включить продукты, богатые аргинином, например – тыквенные семечки, курицу, свинину, лосось, грецкие орехи, а также стоит обеспечить организм витаминами-антиоксидантами с помощью приема соответствующих добавок или потребления продуктов, в которых содержатся эти вита-

мины. Также очень важно вести дневники питания, где будут отражаться не только съеденные продукты, но и изменения показателей – веса, уровня глюкозы в крови и других.

Заключение

Эндотелиальная дисфункция стоит в истоках такого процесса, как полиорганная недостаточность. Из существующих методов коррекции данной патологии имеются: использование лекарственных препаратов (снижающих концентрацию глюкозы в крови, эндотелиопротекторов, блокаторов ионных каналов, рецепторов и ферментов), применение физических упражнений и корректирование питания пациентов.

Список литературы

1. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Б.: КРСУ, 2008. 373 с.
2. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Кузнецова Т.В., Анциферов М.Б., Кобылянский А.Г. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп // Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50, № 1. С. 3-9.
3. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кирязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции // Проблемы Эндокринологии. 2020. Т. 66, № 1 С. 47-55.
4. Дзугоев С.Г., Можаяева И.В., Такоева Е.А., Дзугоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции // Фундаментальные исследования. 2014. № 4. С. 198-204.
5. Болевич С.Б., Войнов В.А. Молекулярные механизмы в патологии человека. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 208 с.
6. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // СТМ. 2010. № 3. С. 104-112.
7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 4. С. 659-664.
8. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154-159.
9. Котюжинская С.Г., Уманский Д.А., Погулич Ю.В., Лиходед А.Н. Патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции при нарушении системы гемостаза // Клиническая медицина. 2018. Т. 18, № 3. С. 320-323.
10. Shapiro A.M. James, Thompson David, Donner Thomas W. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device // Cell Reports Medicine. 2021. Vol. 2. No. 12. P. 1-9.
11. Iacovacci Veronica, Tamadon Izadyar, Kauffmann Emanuele Federico, Pane S., Simoni Virginia, Marziale Leonardo, Aragona Michele, Cobuccio Luigi, Chiarugi Massimo, Dario Paolo, Stefano del Prato, Ricotti Leonardo, Vistoli Fabio, Menciassi Arianna, A fully implantable device for intraperitoneal drug delivery refilled by ingestible capsules // Science Robotics. 2021. No. 57. P. 15-23.
12. Orban T., Bundy B., Becker D., DiMeglio L., Gitelman S., Goland R., Gottlieb P., Greenbaum C., Marks J., Monzavi R., Moran A., Raskin P., Rodriguez H., Russell W., Schatz D., Wherrett D., Wilson D., Krischer J., Skyler J. Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // The Lancet. 2011. Vol. 378. P. 412-419.
13. Rigby M., DiMeglio L., Rendell M., Dostou J., Gitelman S., Patel C., Griffin K., Tsalikian E., Gottlieb P., Greenbaum C., Sherry N., Moore W., Monzavi R., Willi S., Raskin P., Moran A., Russell W., Pinckney A., Keyes-Elstein L., Howell M., Aggarwal S., Lim N., Phippard D., Nepom G., McNamara J., Ehlers M., Targeting of memory T cells with alefacept in new onset type 1 diabetes: 12 month results from the T1DAL study // The Lancet Diabetes Endocrinol. 2013. Vol. 1. P. 16-37.
14. Якушев В.И., Покровский М.В., Корокин М.В., Покровская Т.Г., Куликовская В.А. Аргиназа – новая мишень для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // Научные ведомости. 2012. № 22. С. 36-40.
15. Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г., Мартынов А.И. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции // Фарматека для практикующих врачей. 2005. № 9. С. 1-7.
16. Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Приходько А.С., Зиновкин Р.А., Рыжков А.Ю. Способ лечения эндотелиальной дисфункции // Патент РФ № 2017105379. МПК A61K 38/08, A61P 43/00.: заявл. 2017.02.20: опубл. 2018.06.13.
17. Антонова В.В., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Рыжков А.Ю., Гребенчиков О.А., Шабанов А.К. Влияние тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата (Даларгин) на окислительный стресс у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: проспективное клиническое исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023. Т. 4. С. 185-196.
18. Лихванцев В.В., Шапошников А.А., Гребенчиков О.А. и др. Оплоидное прекодиционирование в эксперименте и клинике // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013. Т.10, № 3. С. 3-9.
19. Гуреев В.В., Гудырев О.С., Хадиева Т.А., Костина Д.А., Якушев В.И., Довгань А.П., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции комбинацией адеметионина и таурина // Патент РФ № 2016148455. МПК A61K 31/7048, A61K 31/195, A61P 9/00, A61P 1/16.: заявл. 2016.12.09: опубл. 2018.03.05.
20. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Хадиева Т.А. Эндотелиопротективные эффекты таурина при эндотелиальной дисфункции // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 8. С. 173-176.
21. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Волотова Е.В. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов // Вестник РАМН. 2012. № 7. С. 50-57.
22. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Петрова Е.В., Оганесян Э.Т. Влияние флавицина на вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия у животных с экспериментальным сахарным диабетом // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. № 12. С. 17-20.
23. Герасимов А.А. Последние достижения в коррекции функционального состояния эндотелия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19398> (дата обращения: 19.01.2024).
24. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Доркина Е.Г., Снигур Г.Л. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. Т. 11, № 1. С. 14-25.
25. Ozkan G.O. The Effects of Vitamin D on Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes // Journal of Obesity and Overweight. 2019. Vol. 5. No. 1. P. 1-8.
26. Фисенко В. О фармакологических свойствах и применении ацетилцистеина // Врач. 2007. –№ Специальный выпуск. С. 1-16.

27. Юн П., Тамбовский А.Н., Фатех З. Влияние различных стилей упражнений на регуляцию уровня глюкозы в крови у пациентов с диабетом 2 типа // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2021. № 12. С. 310-314.
28. Qin J., Chen Y., Guo S. Effect of Tai Chi on Quality of Life, Body Mass Index, and Waist-Hip Ratio in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers*. 2021. No. 11. P. 15-23.
29. García Díaz E., Alonso Ramírez J., Herrera Fernández N., Peinado Gallego C., Pérez Hernández D. de G. Effect of strength exercise with elastic bands and aerobic exercise in the treatment of frailty of the elderly patient with type 2 diabetes mellitus // *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2019. Vol. 66. P. 563-570.
30. Promsrisuk T., Kongsui R., Sriraksa N., Boonla O., Srithawong A. Elastic band resistance combined with modified Thai yoga exercise to alleviate oxidative stress and airway inflammation in type 2 diabetes mellitus // *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2023. No. 19. P. 114-125.
31. Nery C., Arruda De Moraes S.R., Novaes K.A., Bezerra M.A., De Castro Silveira P.V., Lemos A. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2017. No. 21. P. 400-415.
32. Гаврилов М.А., Мальцева И.В., Якимович И.Ю. Средства лечебной физической культуры в комплексной терапии ожирения. Томск: СибГМУ, 2014. 100 с.
33. Андруша А.Б. Эффективность кетогенной диеты при сочетанном течении сахарного диабета 2 типа и ожирения // *Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования: материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годовщина) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)»*, Душанбе, 27 ноября 2020 г. / ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино». Душанбе, 2020. Т. 1. С. 38-39.
34. Евсеев А.Б. К вопросу о кетогенной диете при сахарном диабете 2-го типа // *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5, № 9. С. 143-147.
35. Евсеев А.Б. Лечебное питание при сахарном диабете 2-го типа // *Бюллетень науки и практики*. 2019. Т. 5, №10. С. 77-83.
36. Jia S.S., Liu Q., Allman-Farinelli M., Partridge S.R., Pratten A., Yates L., Stevens M., McGill B. The Use of Portion Control Plates to Promote Healthy Eating and Diet-Related Outcomes: A Scoping Review // *Nutrients*. 2022. Vol. 14. No. 4. P. 892.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 618.14-006.6

ЭТИОЛОГИЯ ВПЧ-НЕЗАВИСИМОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**Титова С.А., Фокина М.А.***ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России», Москва,**e-mail: honey.liebe@mail.ru*

Рак шейки матки – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женского населения во всем мире. Его основной причиной являются вирусы папилломы человека высоко онкогенных штаммов. Применение вакцинопрофилактики в соответствии с программой ВОЗ снизило заболеваемость, однако увеличилась распространенность данной патологии в когорте женщин молодого возраста без признаков носительства. Вместе с тем, факт спонтанной элиминации патогена требует детального рассмотрения сопутствующих этиологических аспектов. Цель данного исследования – анализ дополнительных факторов риска развития рака шейки матки и роли различных коморбидных состояний в формировании данной онкопатологии. По результатам проведенного анализа, можно сделать вывод о том, что повышенная вероятность развития ВПЧ-независимого рака шейки матки связана с ожирением, нарушением естественного гормонального статуса ятрогенного генеза, коинфекцией другими заболеваниями, передающимися половым путем, в особенности вирусом иммунодефицита человека и хламидийной инфекцией, иммуносупрессией, алкогольной, наркотической, никотиновой зависимостями и иными неблагоприятными поведенческими паттернами. Как следствие, возникает необходимость медицинского сообщества в применении дополнительных профилактических, скрининговых и просветительских мер в отношении рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, факторы риска, канцерогенез, онкогинекология, вирус папилломы человека

ETIOLOGY OF HPV-INDEPENDENT CERVICAL CANCER**Titova S.A., Fokina M.A.***I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, e-mail: honey.liebe@mail.ru*

Cervical cancer is one of the most common cancers among women worldwide. Its main cause is highly oncogenic strains of human papillomaviruses. The use of vaccination in accordance with the WHO program reduced the incidence, but the prevalence of this pathology increased in a cohort of young women without signs of carriage. At the same time, the fact of spontaneous elimination of the pathogen in most carriers of the human papillomavirus requires a detailed consideration of the accompanying etiological aspects. The purpose of this study is to analyze additional risk factors for cervical cancer and the role of comorbid conditions in the formation of this oncopathology. Based on the results of the analysis, it can be concluded that an increased likelihood of developing HPV-independent cervical cancer is associated with obesity, a violation of the natural hormonal status of iatrogenic origin, co-infection with other sexually transmitted diseases, especially human immunodeficiency virus and chlamydial infection, immunosuppression, alcohol, drug, nicotine addiction and other adverse behavioral patterns. As a result, there is a need for the medical community to apply additional preventive, screening and educational measures in relation to cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, risk factors, cancerogenesis, oncogynecology, Human papillomavirus, oncogynecology

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин всего мира [1]. В Российской Федерации наблюдается непрерывное увеличение заболеваемости РШМ с конца 1990-х годов [2]. Достоверно известно, что наибольший вклад в этиологию данной группы опухолей вносят вирусы папилломы человека (ВПЧ) штаммов высоко онкогенного риска [3]. Следствием этого является приоритет Всемирной организации здравоохранения и мирового медицинского сообщества в целом, заключающийся в распространении профилактики с применением соответствующих вакцин («Церварикс», «Гардасил») [1, 4, 5]. Но ВПЧ не является единственным канцерогенным фактором [6]. У пациентов, инфицированных ВПЧ, часто происходит спонтанная элиминация вируса. Наблюдается уве-

личение заболеваемости в когорте женщин 20-24 лет, что не может быть ассоциировано с влиянием ВПЧ, формирующим нарушения генетической и клеточной стабильности эпителии в течение длительного периода времени [7]. Согласно кумулятивным данным за период с 1994 по 2016 год, клинический исход ВПЧ-независимого РШМ расценивается как неблагоприятный, характеризующийся меньшей пятилетней выживаемостью и большей частотой рецидивов [8]. Следовательно, для разработки полноценной профилактической программы требуется изучение дополнительных факторов риска.

Цель данного исследования: рассмотрение особенностей этиологии ВПЧ-независимого рака шейки матки, оценка вклада различных предотвратимых факторов риска на заболеваемость в условиях современной эпидемиологической ситуации.

Материалы и методы исследования

Обзор статей, включающих в себя оригинальные научные исследования, описания клинических случаев, систематические обзоры и метаанализы за период с 2019 по 2023 год. В качестве источников информации были использованы публикации из международных баз данных Scopus, PubMed, Google scholar, статистические данные Министерства Здравоохранения Российской Федерации и Всероссийского центра исследования общественного мнения.

Результаты исследования и их обсуждение

В число этиологических факторов рака шейки матки входят беспорядочное половое поведение, курение табака, длительная иммуносупрессия, наличие сопутствующей вирусной и бактериальной инфекционной патологии [9], систематическое злоупотребление алкоголем и иные химические зависимости [10], метаболические изменения [11] и низкий уровень социального благополучия [12]. Наиболее распространенными факторами риска в Российской Федерации являются инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и ожирение [13].

Поведенческие особенности лежат в основе нескольких предотвратимых причин развития РШМ. Большое количество половых партнеров сопряжено с высоким риском инфицирования ВПЧ и ВИЧ на фоне пренебрежения средствами барьерной контрацепции. По данным международных исследований, от 0,7 до 1,9 процентов летальных исходов (в структуре общей и материнской смертности соответственно) среди проституированных женщин приходится на онкологические заболевания. Беременность в пубертатном возрасте, аборты, употребление наркотиков, могут рассматриваться как компоненты этиологии и самостоятельные причины преждевременной смерти [14]. В данной социальной группе повышена вероятность заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Одной из наиболее распространенных является хламидиоз. За период с 2010 по 2020 годы произошло снижение заболеваемости россиян хламидиозом с 70,5 случаев до 19,4 (здесь и далее данные приведены в расчете на 100 000 человек) [13]. Несмотря на многочисленные риски развития осложнений хламидийной инфекции и трудности подбора антибактериальной терапии, считается, что сама по себе она не канцерогенна. В случае коинфекции с ВПЧ и гиперэкспрессии протеинов, кодируемых генами «ранней» зоны, происходит

более выраженная пролиферация клеток, их активное ускользание от факторов апоптоза. Это повышает риски развития РШМ по сравнению с отдельным воздействием каждого из инфекционных агентов [15].

Патогенез РШМ при сочетанном носительстве ВИЧ и ВПЧ значительно отличается от описанного выше. Исследователи оценивают долю самостоятельного вклада ВИЧ в развитие РШМ до 5% [16]. С учетом роста заболеваемости ВИЧ за период с 2010 по 2020 год с 34,9 до 41,8 случаев, данный факт можно расценивать как отдельное звено в эпидемиологии РШМ [13]. Помимо неблагоприятного влияния иммунодефицитных состояний на антибластическую резистентность, пациентки, инфицированные ВИЧ, подвержены более высокому риску заражения ВПЧ. По данным исследований, сочетанная инфекция способна повысить вероятность формирования РШМ до 6 раз [17, 18]. Установлено, что сниженный уровень иммунитета является прогностически неблагоприятным фактором выживаемости для пациенток с РШМ [19].

В литературе упоминается влияние вируса простого герпеса (ВПГ) второго типа на стабильность генетического материала клеток многослойного эпителия [20], однако изолированное присутствие ВПГ 2 в опухолевых тканях иммунокомпетентных женщин без сопутствующей патологии, по-прежнему остается редким явлением [21]. Таким образом, серьезную опасность ВПГ 2 представляет преимущественно для беременных женщин, независимо от срока гестации. Причина описанного явления заключается не только в том, что у данной группы пациенток снижена естественная сопротивляемость неблагоприятным факторам и патогенам, но и в том, что своевременная диагностика заболеваний нижних половых путей может быть затруднена из-за неспецифического либо практически бессимптомного течения [22].

Схожий эффект оказывают нарушения микробиома влагалища. Дисбиоз расценивается как фактор, повышающий восприимчивость организма к бактериальным и вирусным инфекциям нижних половых путей [23]. Снижение местной резистентности ассоциировано со склонностью к реинфекции и длительной персистенции ВПЧ [24]. Ряд сложностей связан с трудностями лечения бактериального вагиноза. Существуют исследования, указывающие на зависимость меньшего риска рецидивов вагиноза и приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [25].

Согласно данным Росстата, в 2010 году в возрастной группе от 15 до 49 лет в каче-

стве средств контрацепции 12,7% женщин использовали внутриматочную спираль и 12,5% применяли пероральные гормональные контрацептивы, а в 2020 году – 8,3% и 11,7% соответственно [13]. Необходимо отметить, что на данный момент не существует однозначной точки зрения по поводу канцерогенного воздействия средств гормональной контрацепции на эпителий шейки матки. По данным ретроспективного когортного исследования, включающего 702.000 женщин в возрасте 29-44 лет, применение КОК, независимо от состава, и внутриматочных спиралей увеличивало риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии различной степени тяжести [26]. Была установлена корреляция между увеличением рисков формирования патологии и длительным приемом КОК (свыше 10 лет) [27, 28]. Вместе с тем, некоторые специалисты придерживаются мнения о недостаточном количестве исследований для того, чтобы было возможно сделать однозначное заключение. В частности, в качестве аргументации приводится отсутствие убедительных с позиции доказательной медицины данных о развитии поражений шейки матки при должном мониторинге носительства ВПЧ высоко онкогенных штаммов [29]. КОК являются препаратами, содержащими как эстрогены, так и прогестогены, поэтому возникла необходимость рассмотрения изолированного фармакологического воздействия препаратов прогестерона на РШМ [30]. Было проведено изучение чувствительности к гормонам шейки матки на примере медроксипрогестерона ацетата (контрацептивного, прогестагенного и противоопухолевого средства). При испытании на трансгенной модели мышей было установлено, что препарат может способствовать регрессии злокачественных новообразований шейки матки при условии низкого уровня эстрогенов и экспрессии PR-рецепторов [31]. Вместе с тем, соответствующие клинические исследования не проводились, что ставит под сомнение о возможности применения медроксипрогестерона ацетата в онкогинекологии в ближайшем будущем.

Стоит обратить внимание на взаимосвязь приема КОК, ожирения и рисков развития РШМ. По данным пятилетнего перекрестного исследования, проведенного в Иране, прием КОК способен увеличивать вероятность формирования метаболического синдрома. Были зафиксированы увеличение окружности талии и уровня глюкозы крови, что входит в число диагностических критериев ожирения и сопутствующих ему осложнений [32, 33]. Самостоятельная за-

болеваемость ожирением за период 2010-2020 год увеличилась с 813,2 до 1 303,9 случаев, в том числе впервые поставленного диагноза 160,0 и 253,9 соответственно [13]. Согласно данным когортного исследования, проведенного в 2004-2013 годах, была установлена связь между ожирением и высоким риском развития РШМ. Точные механизмы на настоящий день остаются неизвестными. Ожирение связано с развитием хронического асептического воспаления [34]. За счет длительного воздействия медиаторов воспаления (адипонектин, интерлейкины, фактор некроза опухоли [34, 35]) повышается риск опухолевой прогрессии [36, 37]. Полученные данные не могут считаться строго специфичными в отношении предпосылок к развитию злокачественных новообразований шейки матки, так как исследователи предполагают, что вышеописанное явление может быть связано с редким участием в скрининге РШМ женщин, страдающих ожирением [38]. Вместе с тем, преобладание висцерального жира расценивается как прогностически неблагоприятный фактор выживаемости пациенток с РШМ [39].

Несмотря на присутствие высоко специфических факторов риска развития РШМ, общеизвестные канцерогены также заслуживают внимания. Длительное табакокурение является одной из главных причин возникновения ряда злокачественных новообразований [37]. По данным ВЦИОМ на 2022 год, 33% россиян страдает никотиновой зависимостью, среди женщин – 21% [40]. Доказано, что употребление табака способствует развитию рака легких [41], ротовой полости [42], гортани и пищевода [43]. Согласно современным исследованиям, как активное, так и пассивное курение может быть связано с повышенной заболеваемостью раком шейки матки. В обоих случаях канцерогенный эффект является дозозависимым [44]. Установлена прямая пропорциональная зависимость между увеличением количества случаев реинфекции ВПЧ и курением. Значимой связи между элиминацией вируса и употреблением табака выявлено не было [45].

Другая зависимость – злоупотребление алкоголем, также является весомым фактором риска развития множества злокачественных новообразований. Согласно российской статистике на 2010 год 35,6 женщин сталкивались с алкоголизмом и алкогольными психозами, а на 2020 год – 14,5 [13]. Помимо общеизвестного увеличения вероятности развития таких опухолей, как рак пищевода [46], и гепатоцеллюлярная карцинома [47], исследователями была установлена связь между абсолютно любым

количеством принимаемого алкоголя и возникновением рака шейки матки. Весомыми факторами были названы систематическое злоупотребление этанолсодержащими напитками и эпизоды развития алкогольного психоза [48]. Точный механизм канцерогенного воздействия этилового спирта и его метаболитов на шейку матки на данный момент установить затруднительно. Возможно, в основе лежит низкий уровень социального благополучия, следствием чего является повышенный риск инфицирования ВПЧ, ВИЧ и коинфицирования, невозможность получения регулярной комплексной антиретровирусной терапии, отсутствие должного внимания к участию в профилактических, лечебно-диагностических и просветительских мероприятиях, предлагаемых медицинскими учреждениями, образовательными и благотворительными организациями [49].

Отягощающим фактором при прогнозе заболеваемости является употребление наркотических и психотропных веществ, в особенности, опиатов. В Российской Федерации заболеваемость наркоманией стабильно демонстрирует динамическое снижение с 17,4 до 8,5 случаев [13]. Предполагается, что женщины, страдающие зависимостью от опиоидов, беременеют раньше и чаще остальных. Вместе с тем, данные о влиянии вышеописанного фактора на смертность пациенток с РШМ остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения [50].

Заключение

Наибольшая часть поражений ткани шейки матки, в том числе предраковых изменений и злокачественных новообразований различного гистологического типа, остается прочно ассоциирована с канцерогенным эффектом вирусов папилломы человека штаммов высоко онкогенного риска. Однако только вакцинопрофилактика не способна надлежащим образом снизить заболеваемость. Поэтому внимания медицинского сообщества требуют и иные этиологические факторы. Их воздействие может быть обусловлено увеличением риска первичного заражения и реинфекции ВПЧ, медикаментозной и инфекционной иммуносупрессией, возникновением сопутствующего хронического воспаления бактериального, вирусного и асептического генеза, общим пренебрежительным отношением к состоянию своего здоровья, отсутствием соответствующих мер поддержки лиц в трудной жизненной ситуации и низким уровнем информированности о существующих скрининговых программах. Совокупность вышеперечисленных факторов требует принятия соответствующих мер,

направленных на распространение своевременных диагностических мероприятий, учета медицинскими специалистами наиболее неблагоприятного прогноза у пациенток с ВПЧ-независимым РШМ и повышением осведомленности населения обо всех известных на данный момент причинах развития и прогрессии злокачественных новообразований.

Список литературы

1. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem, 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336583/9789240014107-eng.pdf>. (дата обращения: 14.11.2023).
2. Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Stilidi I.S. Cervical cancer and other HPV associated tumors in Russia // *Problems in oncology*. 2020. Vol. 66. No. 4. P. 325-335.
3. Grover S., Seckar T., Gao L., Bhatia R., Lin X., Zetola N., Ramogola-Masire D., Robertson E. Characterization of HPV subtypes in invasive cervical cancer in Botswana patients using a pan-pathogen microarray technology // *Tumour Virus Research*. 2023. Vol. 15. P. 200-262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200262>.
4. Yllescas V.A.J., Salguero J.J.A., Reynoso L.M.S. Inferential analysis of the pharmacological properties of the Cervarix® vaccine against papillomavirus // *Vacunas*. 2022. Vol. 23. No. 3. P. 234-242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vacune.2022.10.009>.
5. Wu T., Chen X., Zheng B., Li J., Xie F., Ding X., Zeng Z., Zhao C. Previous Papanicolaou and Hybrid Capture 2 human papillomavirus testing results of 5699 women with histologically diagnosed cervical intraepithelial neoplasia 2/3 // *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2019. Vol. 8. No. 4. P. 206-211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2019.01.004>.
6. Bogani G., Sopracordevole F., Casarin J., Pinelli C., Roberti Maggiore U.L., Brusadelli C., Guerisio R., Ditto A., Dell'Acqua A., Serati M., Lopez S., Ferrero S., Ghezzi F., Raspagliesi F., The impact of HPV-specific infection in women diagnosed with atypical glandular cells: Results from the HPV-AGC study // *Pathology – Research and Practice*. 2020. Vol. 216. No. 11. P. 153-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153184>.
7. Castanon A., Sasieni P. Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20-24 years in England a cause for concern? *Prev Med*. 2018. Vol. 107. P. 21-28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.12.002>.
8. Wing-Cheuk Wong R., Hoi Yan Ng J., Chu Han K., Ping Leung Y., Man Shek C., Nam Cheung K., Carmen Ka Man Choi C., Yu Tse K., P.C. Ip P. Cervical carcinomas with serous-like papillary and micropapillary components: illustrating the heterogeneity of primary cervical carcinomas. *Modern Pathology*. 2021. Vol. 34. P. 207-221. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0627-8>.
9. Gari A., Ghazzawi M.A., Ghazzawi S.A., Alharthi S.M., Yankar E.A., Almontashri R.M., Batarfi R., Kinkar L.I., Baradwan S. Knowledge about cervical cancer risk factors and human papilloma virus vaccine among Saudi women of childbearing age: A community-based cross-sectional study from Saudi Arabia, *Vaccine*. X. 2023. Vol. 15(100361). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaxx.2023.100361>.
10. Huang J., Deng Y., Boakye D., Tin M.S., Lok V., Zhang L., Lucero-Prisco D.E., Xu W., Zheng Z.J., Elcarte E., Withers M., Wong M.C.S. Global distribution, risk factors, and recent trends for cervical cancer: A worldwide country-level analysis // *Gynecologic Oncology*. 2022. Vol. 164. No. 1. P. 85-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.11.005>.
11. Song M., Boffetta P., Hainaut P. Aging and Cancer. *Encyclopedia of Cancer (Third Edition)* // Academic Press. 2019. P. 44-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65039-0>.

12. Gebresilasie S.F., Zegeye A. Accuracy of VIA for the diagnosis of cervical cancer and associated factors among women attending cervical cancer screening at Hawassa university comprehensive specialized hospital, southern Ethiopia: Institutional based cross sectional study // *Annals of Medicine & Surgery*. 2022. Vol. 84. № 104873. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104873.
13. Здравоохранение в России, 2021. Стат.сб. / Росстат. М., 2021. 171 с.
14. Willis B., Perttu E., Fitzgerald M., Thompson H., Weerasinghe S., Macias-Konstantopoulos W. Causes of mortality among female sex workers: Results of a multi-country study // *Clinical Medicine*. 2022. Vol. 52. № 101658. DOI: 10.1016/j.clinm.2022.101658.
15. Challagundla N., Chrisophe-Bourdon J., Agrawal-Rajput R. Chlamydia trachomatis infection co-operatively enhances HPV E6-E7 oncogenes mediated tumorigenesis and immunosuppression // *Microbial Pathogenesis*. 2023. Vol. 175. № 105929. DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105929.
16. Stelzle D., Tanaka L.F., Lee K.K., Khalil A.I., Baussano I., S.V. Shah A., McAllister D.A., L. Gottlieb S., Klug S.J., S. Winkler A., Bray F., Baggaley R., M. Clifford G., Broutet N., Dalal S. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV // *The Lancet Global Health*. 2021. Vol. 9. No. 2. P. 161-169. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30459-9.
17. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer // *The Lancet*. 2019. Vol. 393(10167). P. 169-182. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
18. Bangquan L., Jiabao Z., Wanyu W., Tianyu L., Chang L., Xiaojie Z., Qi W., Wenjing T., Fubin Z. Identification of Tumor Microenvironment and DNA Methylation-Related Prognostic Signature for Predicting Clinical Outcomes and Therapeutic Responses in Cervical Cancer // *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022. Vol. 9. DOI: 10.3389/fmolb.2022.872932.
19. Uysal I.B., Boué V., Murall C.L., Graf C., Selinger C., Hirtz C., Bernat C., Ravel J., Reynes J., Bonneau M., Rahmoun M., Segondy M., Boule N., Grasset S., Groc S., Waterboer T., Tribut V., Bravo I.G., Burrel S., Foulongne V., Alizon S., Tessandier N. Concomitant and productive genital infections by HSV-2 and HPV in two young women: A case report // *IDCases*. 2022. Vol. 30. P. e01604. DOI: 10.1016/j.idcr.2022.e01604.
20. Boldrini P.L., Vallejos G.P., Ballesteros P.P., Valenzuela G.L., Roncone E.D. Tumor-like presentation of herpetic cervicitis: A case report // *Case Reports in Women's Health*. 2023. Vol. 38. P. e00513. DOI: 10.1016/j.crwh.2023.e00513.
21. Kovalenko M., Mitra A., Datta S. Non-HIV sexually transmitted infections in pregnancy // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2022. Vol. 32. No. 5. P. 88-93. DOI: 10.1016/j.ogrm.2022.03.003.
22. Sekaran K., Varghese R.P., Gopikrishnan M., Alsaman A.M., El Allali A., Zayed H., Doss C. G.P. Unraveling the Dysbiosis of Vaginal Microbiome to Understand Cervical Cancer Disease Etiology-An Explainable AI Approach // *Genes*. 2023. Vol. 14. No. 936. DOI: 10.3390/genes14040936.
23. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A.A., Salanti G., Efthimiou O., Raftis N., Bowden S., Paraskevaidi M., Aro K., Arbyn M., Bennett P., Nieminen P., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature // *Annals of Oncology*. 2020. Vol. 31. No. 2. P. 213-227. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.004.
24. Tuddenham S., Gajer P., Burke A.E., Murphy C., Klein S.L., Stennett C.A., Wilgus B., Ravel J., Ghanem K.G., Brotman R.M. Lactobacillus-dominance and rapid stabilization of vaginal microbiota in combined oral contraceptive pill users examined through a longitudinal cohort study with frequent vaginal sampling over two years // *EBioMedicine*. 2023. Vol. 87. No. 104407. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104407.
25. Loopik D.L., Int'Hout J., Melchers W.L.G., Masuger L.F.A.G., Bekkers R.L.M., Siebers A.G. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study // *European Journal of Cancer*. 2020. Vol. 124. P. 102-109. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.009.
26. Putri A.R., Khaerunnisa S., Yuliati I. Cervical Cancer Risk Factors Association in Patients at the Gynecologic-Oncology Clinic of Dr. Soetomo Hospital Surabaya. Cervical Cancer Risk Factors Association in Patients at the Gynecologic-Oncology Clinic of Dr. Soetomo Hospital Surabaya // *Indonesian Journal of Cancer*. 2019. Vol. 13.No. 104. DOI: 10.33371/ijoc.v13i4.610.
27. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020. Vol. 247. P. 163-175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.014.
28. Anastasiou E., McCarthy K.J., Gollub E.L., Ralph L., van de Wijert J.H.H.M., Jones H.E. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review // *Contraception*. 2022. Vol. 107. P. 1-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.10.018.
29. Antoniou-Tsigkos A., Pastroma K., Memi E., Vrachnis N., Mastorakos G. Chapter 9 – Combined oral contraceptives: Why, when, where? Editor(s): Diamanti-Kandaraki E. Polycystic Ovary Syndrome. Elsevier. 2022. P. 135-152. DOI: 10.1016/B978-0-12-823045-9.00018-3.
30. Baik S., Mehta F.F., Unsal E., Park Y., Chung S.H. Estrogen Inhibits Epithelial Progesterone Receptor-Dependent Progestin Therapy Efficacy in a Mouse Model of Cervical Cancer // *The American Journal of Pathology*. 2022. Vol. 192. No. 2. P. 353-360. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.10.008.
31. Zareei S., Behrasi F., Naghizadeh M.M., Talebzadeh F., Kharmandar A., Davoodi S.H., Asadi M., Farjam M., Homayounfar R. Oral contraceptive pill and metabolic syndrome: Fasa Persian Cohort Study (Descriptive study). *Diabetes & Metabolic Syndrome // Clinical Research & Reviews*. 2022. Vol. 16. No. 2. 102408. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102408.
32. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В., Журавлева М.В., Захарчук Т.А., Исаков В.А., Клепикова М.В., Комшилова К.А., Крысанова В.С., Недогода С.В., Новикова А.М., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Роживанов Р.В., Романцова Т.И., Руткина Л.А., Саласюк А.С., Сасунова А.Н., Сметанина С.А., Стародубова А.В., Суплотова Л.А., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Хамошина М.Б., Чельницкая С.М., Шестакова Е.А., Шереметьева Е.В. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. 2021. Т. 18, № 1. С. 5-99. DOI: 10.14341/omet12714.
33. Garg S.S., Kushwaha K., Dubey R., Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023. Vol. 200. № 110691. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110691.
34. Świerczyński M., Szymaszkiewicz A., Fichna J., Zielńska M. New insights into molecular pathways in colorectal cancer: Adiponectin, interleukin-6 and opioid signaling // *Biocchimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*. 2021. Vol. 1875. No. 1. 188460. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188460.
35. Jelińska M., Skrajnowska D., Wrzosek M., Domancka K., Bielecki W., Zawistowska M., Korczak B.B. Inflammation factors and element supplementation in cancer // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020. Vol. 59. No. 126450. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126450.
36. Galon J., Bruni D. Tumor Immunology and Tumor Evolution: Intertwined Histories // *Immunity*. 2020. Vol. 52. No. 1. P. 55-81. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
37. Urbute A., Kjaer S.K., Kesmodel U.S., Frederiksen K., Thomsen L.T. Women with obesity participate less in cervical cancer screening and are more likely to have unsatisfactory smears: Results from a nationwide Danish cohort study // *Preventive Medicine*. 2022. Vol. 159. No. 107072. DOI: 10.1016/j.ypmed.2022.107072.

38. Eide A.J., Halle M.K., Lura N., Fasmer K.E., Wagner-Larsen K., Forsse D., Bertelsen B.I., Salvesen Ø., Krakstad C., Haldorsen I.S. Visceral fat percentage for prediction of outcome in uterine cervical cancer // *Gynecologic Oncology*. 2023. Vol. 176. P. 62-68. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.06.581.
39. Курение в России: мониторинг. ВЦИОМ, 12.07.2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/kurenje-v-rossii-monitoring-2022> (дата обращения: 14.11.2023).
40. Lipfert F.W., Wyzga R.E. Longitudinal relationships between lung cancer mortality rates, smoking, and ambient air quality: a comprehensive review and analysis // *Crit Rev Toxicol*. 2019. Vol. 49. No. 9. P. 790-818. DOI: 10.1080/10408444.2019.1700210.
41. Kashyap B., Mikkonen J.J.W., Bhardwaj T., Dekker H., Schulten E.A.J.M., Bloemena E., Kullaa A.M. Effect of smoking on MUC1 expression in oral epithelial dysplasia, oral cancer, and irradiated oral epithelium // *Archives of Oral Biology*. 2022. Vol. 142. No. 105525. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105525.
42. Katada C., Yokoyama T., Yano T., Oda I., Shimizu Y., Doyama H., Koike T., Takizawa K., Hirao M., Okada H., Ishikawa H., Yokoyama A., Muto M. 765P – Drinking alcohol, smoking, multiple dysplastic lesions and the risk of field cancerization of squamous cell carcinoma in the esophagus and head and neck region // *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. No. 5. P. v296. DOI: 10.1093/annonc/mdz247.091.
43. Wen Q., Wang X., Lv J., Guo Y., Pei P., Yang L., Chen Y., Du H., Burgess S., Hacker A., Liu F., Chen J., Yu C., Chen Z., Li L. Association between involuntary smoking and risk of cervical cancer in Chinese female never smokers: A prospective cohort study // *Environmental Research*. 212. Part C. 2022. Vol. 113371. DOI: 10.1016/j.envres.2022.113371.
44. Zhao R., Sekar P., Bennis S.L., Kulasingam S. A systematic review of the association between smoking exposure and HPV-related cervical cell abnormality among women living with HIV: Implications for prevention strategies // *Preventive Medicine*. 2023. Vol. 170. No. 107494. DOI: 10.1016/j.ypmed.2023.107494.
45. Sasagawa S., Kato H., Nagaoka K., Sun C., Imano M., Sato T., Johnson T.A., Fujita M., Maejima K., Okawa Y., Kakimi K., Yasuda T., Nakagawa H. Immuno-genomic profiling of biopsy specimens predicts neoadjuvant chemotherapy response in esophageal squamous cell carcinoma // *Cell Reports Medicine*. 2022. Vol. 3. No. 8. P. 100705. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100705.
46. Gupta R., Kadhim M.M., Jalil A.T., Obayes A.M., Aminov Z., Alsaikhan F., Ramirez-Coronel A.A., Ramaiah P., Tayyib N.A., Luo X. Multifaceted role of NF-κB in hepatocellular carcinoma therapy: Molecular landscape, therapeutic compounds and nanomaterial approaches // *Environmental Research*. 2023. Vol. 228. № 115767. DOI: 10.1016/j.envres.2023.115767.
47. Muntyanu A., Nechaev V., Pastukhova E., Logan J., Rahme E., Netchiporouk E., Zubarev A., Litvinov I.V. Risk factors and communities disproportionately affected by cervical cancer in the Russian Federation: A national population-based study // *The Lancet Regional Health – Europe*. 2022. Vol. 20. No. 100454. DOI: 10.1016/j.lanepe.2022.100454.
48. Olusanya O.O., Wigfall L.T., Rossheim M.E., Tomar A., Barry A.E. Binge drinking, HIV/HPV co-infection risk, and HIV testing: Factors associated with HPV vaccination among young adults in the United States // *Preventive Medicine*. 2020. Vol. 134. No. 106023. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106023.
49. Dahlman D., Li X., Magnusson H., Sundquist J., Sundquist K. Cervical cancer among Swedish women with drug use disorders: A nationwide epidemiological study // *Gynecologic Oncology*. 2021. Vol. 160. No. 3. P. 742-747. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.12.011.
50. Shu Y., Yu Y., Ji Y., Zhang L., Li Y., Qin H., Huang Z., Ou Z., Huang M., Shen Q., Li Z., Hu M., Li C., Zhang G., Zhang J. Immunogenicity and safety of two novel human papillomavirus 4- and 9-valent vaccines in Chinese women aged 20–45 years: A randomized, blinded, controlled with Gardasil (type 6/11/16/18), phase III non-inferiority clinical trial. *Vaccine*. 2022. Vol. 40. No. 48. P. 6947-6955. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.10.022.