

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «УФИМСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 20, № 4 (118) Июль-Август 2025 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, акад. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. А.Р.Асадуллин (Уфа); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Юшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишиников (Самара); проф. Н.А.Кирьянов (Ижевск); проф. И.В.Клюшкин (Казань); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логотова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. О.В.Скороходкина (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренок (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадринский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя, типографии:
450008, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
http://mvb-bsmu.ru/

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
доц. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
доц. О.А. Майорова

Дата выхода: 25.08.2025
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 14,42
Заказ № 50
Тираж 500 экз.
12+
Цена 800 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» ПМ433

ISSN 1999-6209

© Издательство "ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России", 2025

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид,
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласия издателя

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH
OF THE RUSSIAN FEDERATION
HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 20, Number 4 (118), July-August, 2025

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, academician of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor	Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor	Assoc. Prof. I.M. Nasibullin
Art Editor	N.I. Rovneyko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	Assoc. Prof. O.A. Mayorova
http://mvb-bsmu.ru/	

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2025

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

К.А. Алиев, И.О. Головкин, Е.Ю. Зяблицкая, Л.Д. Хакимова ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ VEGF, ENOS, MMP9, MMP12, IL-6, IL-28B, TP53, HIF1A И ITGA2 У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧ- НОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКОМ ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ	5	K.A. Aliev, I.O. Golovkin, E.Yu. Ziablitskaia, L.D. Khakimova POLYMORPHISMS OF VEGF, ENOS, MMP9, MMP12, IL-6, IL-28B, TP53, HIF1A AND ITGA2 GENES IN PATIENTS WITH BREAST AND OVARIAN CANCER IN THE REPUBLIC OF CRIMEA
В.В. Крюкова, В.Л. Цепелев, П.П. Терешков СОДЕРЖАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ Т-ХЕЛПЕРОВ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ	9	V.V. Kryukova, V.L. Tsepelev, P.P. Tereshkov CONTENT OF DIFFERENT SUBTYPES OF T-HELPER CELLS IN THE PRIMARY TUMOR SITE AND REGIONAL LYMPH NODES IN COLON CANCER
В.В. Сергеев, В.Н. Павлов, В.Л. Медведев, В.В. Чурбаков, Г.А. Палагута, С.А. Габриэль НАШ ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО КОМБИНИРОВАННОГО ИНТРАРЕНАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОРАЛЛОВИДНЫМ НЕФРОЛИТИАЗОМ	14	V.V. Sergeev, V.N. Pavlov, V.L. Medvedev, V.V. Churbakov, G.A. Palaguta, S.A. Gabriel EXPERIENCE OF ENDOSCOPIC COMBINED INTRARENAL SURGERY FOR TREATMENT OF STAGHORN NEPHRO- LITHIASIS
В.Г. Собенин, А.С. Суриков, А.В. Зырянов, А.В. Лыков, А.В. Пономарев, М.А. Салников, А.П. Панин, В.В. Бажина НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ВЕЗИКО-УРЕТРАЛЬНОГО АНА- СТОМОЗА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИХ ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ	21	V.G. Sobenin, A.S. Surikov, A.V. Zyryanov, A.V. Lykov, A.V. Ponomarev, M.A. Salnikov, A.P. Panin, V.V. Bazhina VESICO-URETHRAL ANASTOMOTIC LEAKAGE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY. PROGNOSTIC FACTORS AND PRACTICAL APPLICATION
А.Э. Бакирова, А.С. Парцерняк, В.Н. Цыган ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ МИКРОБИОМА ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА	29	A. E. Bakirova, A. C. Partsernyak, V. N. Tsygan EVALUATION OF THE ROLE OF THE COLONIC MICROBIOME IN THE PATHOGENESIS OF IRON DEFICIENCY ANAEMIA IN YOUNG AND MIDDLE-AGED WOMEN
И.Г. Мустафин, Т.Е. Курманбаев, И.Ю. Коган, Е.Ю. Юпатов, Р.М. Набиуллина, Н.А. Сафина, З.Р. Мухаметзянова, Ю.Ф. Зуев, Д.А. Файзуллин, В.Д. Старикова ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ПРОЦЕСС ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	32	I.G. Mustafin, T.E. Kurmanbaev, I.Yu. Kogan, E.Yu. Yupatov, R.M. Nabiullina, N.A. Safina, Z.R. Mukhametzyanova, Yu.F. Zuev, D.A. Fayzullin, V.D. Starikova INFLUENCE OF VARIOUS CONCENTRATIONS OF LIPOPOLYSACCHARIDE OF GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS ON THE PROCESS OF HEMO- COAGULATION DURING PREGNANCY
В.Ю. Ханалиев, М.Н. Меджидов, С.Т. Гусейнова, Г.М-А. Будайчиев ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЯЗВЕН- НЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ	36	V.Yu. Khanaliev, M.N. Medzhidov, S.T. Guseynova, G.M-A. Budaychiev EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF SPECIFIC ULCERATIVE LESIONS OF THE ORAL MUCOSA IN TUBERCULOSIS
М.Ю. Клявлилина ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПУПЧОНОГО КАНАТИКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОСТНАТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	40	M. Yu. Klyavlina DYNAMICS OF CHANGES IN MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE UMBILICAL CORD BASED ON THE RESULTS OF POST-NATAL STUDIES
Р.М. Файзуллина, А.В. Санникова, З.А. Шангареева, А.Е. Чернышова, Л.В. Зиякаев, Л.А. Сафина ТАБАКОКУРЕНИЕ, НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ, ГОСПИТАЛИЗИР- ОВАННЫХ В ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР ПО ПОВОДУ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	45	R.M. Fayzullina, A.V. Sannikova, Z.A. Shangareeva, A.E. Chernyshova, L.V. Ziyakaev, L.A. Safina TOBACCO SMOKING, NICOTINE ADDICTION AND THE QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS HOSPITALIZED IN A PEDIATRIC HOSPITAL FOR SOMATIC DISEASES

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

А.А. Кочукова, В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева, М.В. Лабковская МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЫРЬЯ ВЕРБЕНЫ ЛИМОННОЙ (<i>ALOYSIA CITRODORA</i> P.)	52	A.A. Kochukova, V.A. Kurkin, A.A. Shmygareva, M.V. Labkovskaya MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY OF RAW MATERIALS OF LEMON VERBENA (<i>ALOYSIA CITRODORA</i> P.)
К.С. Степанов, В.В. Сорокин, Л.Ю. Александрова, Г.Н. Турманидзе ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ НА ОСНОВЕ ПРИНЦИПА QbD «КАЧЕСТВО ЧЕРЕЗ РАЗРАБОТКУ»	55	K.S. Stepanov, V.V. Sorokin, L.Yu. Alexandrova, G.N. Turmanidze OPTIMIZATION OF EXTRACTION PROCESSES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM NATURAL RAW MATERIALS BASED ON THE QbD PRINCIPLE «QUALITY BY DESIGN»
О. Алхамви, Е.Т. Жилиякова, Д.А. Фадеева УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛУКОНАЗОЛА В ПРОТИВОГРИБКОВОМ ГЕЛЕ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	60	O. Alkhamwi, E.T. Zhilyakova, D.A. Fadeeva UV SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF FLUCONAZOLE IN ANTIFUNGAL GEL FOR TOPICAL USE

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- | | |
|---|--|
| <p>Д.Ф. Сайфуллоева, Т.Л. Малкова, Н.Б. Ростова, Ш.З. Сафаров
 ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
 ТАДЖИКИСТАН МЕДИЦИНСКИМИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ-
 МИ УСЛУГАМИ НА ПРИМЕРЕ ГОРНО-БАДАХШАНСКОЙ
 АВТОНОМНОЙ ОБЛАСТИ</p> | <p>D.F. Saifulloeva, T.L. Malkova, N.B. Rostova, Sh.Z. Safarov
 PROVISION OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC
 OF TAJIKISTAN WITH MEDICAL AND PHARMACEUTICAL
 SERVICES USING THE EXAMPLE OF THE GORNO-
 BADAKHSHAN AUTONOMOUS REGION</p> <p style="text-align: right;">65</p> |
| <p>Т.Г. Афанасьева, Э.С. Ткачук
 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА
 ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО
 РЯДА, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦИСТИТА</p> | <p>T.G. Afanasyeva, E.S. Tkachuk
 COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RANGE
 OF PENICILLINS USED IN THE TREATMENT OF CYSTITIS</p> <p style="text-align: right;">71</p> |
| <p>К.С. Евдокимова, Л.Г. Дворникова, В.Ф. Турецкова
 АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕН-
 НЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИ-
 ТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА</p> | <p>K.S. Evdokimova, L.G. Dvornikova, V.F. Turetskova
 ANALYSIS OF THE MODERN ASSORTMENT
 OF MEDICINES USED TO TREAT INFLAMMATORY
 PERIODONTAL DISEASES</p> <p style="text-align: right;">77</p> |

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|---|---|
| <p>С.Ш. Галимова, К.С. Мочалов,
 К.Ш. Галимов, А.М. Нагайченко, Э.Ф. Галимова
 МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ
 ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧ-
 НЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ
 НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ</p> | <p>S.Sh. Galimova, K.S. Mochalov,
 K.Sh. Galimov, A.M. Nagaychenko, E.F. Galimova
 MARKERS OF RENAL VASCULAR ENDOTHELIAL DAMAGE
 IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME
 COMPLICATED BY ACUTE RENAL FAILURE</p> <p style="text-align: right;">83</p> |
| <p>Р.Н. Комаров, М.И. Ткачѳв, Н.Ц. Чойбсонов, Е.Б. Панеш
 ПРИМЕНЕНИЕ СОСУДИСТЫХ ГОМОГРАФТОВ
 ПРИ ИНФЕКЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ:
 ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА</p> | <p>R.N. Komarov, M.I. Tkachev, N.Ts. Choibsonov, E.B. Panesh
 APPLICATION OF VASCULAR HOMOGRAFTS
 IN THE INFECTION OF SYNTHETIC PROSTHESES:
 EXPERIENCE OF A SINGLE CENTER</p> <p style="text-align: right;">86</p> |
| <p>А.Г. Хисамова, <u>Л.П. Герасимова</u>, А.П. Сорокин
 ИЗВЛЕЧЕНИЕ СТЕКЛОВОЛОКОННЫХ
 ШТИФТОВ ПРИ ПОВТОРНОМ ЭНДОДОНТИЧЕСКОМ
 ЛЕЧЕНИИ ЗУБОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПЕРИОДОНТИТАМИ</p> | <p>A.G. Khisamova, <u>L.P. Gerasimova</u>, A.P. Sorokin
 EXTRACTION OF FIBER POST DURING REPEATED
 ENDODONTIC TREATMENT OF TEETH WITH CHRONIC
 PERIODONTITIS</p> <p style="text-align: right;">94</p> |
| <p>А.М. Богданова, М.П. Казаченкова,
 В.Е. Николаева, Э.Д. Мамин, А.В. Ураков
 ВПЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ КОНДИЛОМА ПРОМЕЖНОСТИ</p> | <p>A.M. Bogdanova, M.P. Kazachenkova,
 V.E. Nikolaeva, E.D. Mamin, A.V. Urakov
 HPV-ASSOCIATED PERINEAL CONDYLOMA</p> <p style="text-align: right;">98</p> |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|--|---|
| <p>В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Р.И. Тавабиллов,
 Т.Р. Хамидуллин, В.В. Арсланов, Ю.В. Олефир
 РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ
 ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ:
 СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
 ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ</p> | <p>V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, R.I. Tavabilov,
 T.R. Khamidullin, V.V. Arslanov, Yu.V. Olefir
 ROBOT-ASSISTED PARTIAL NEPHRECTOMIES
 FOR RENAL CELL CARCINOMA: CURRENT APPROACHES,
 CLINICAL OUTCOMES AND FUTURE PERSPECTIVES</p> <p style="text-align: right;">103</p> |
| <p>В.А. Данилушкина, А.А. Федорцов, А.В. Макеева,
 В.В. Шишкина, Н.В. Коротких, Д.А. Семенов
 ПОСТЛУЧЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
 ПОЛОСТИ РТА. ОРАЛЬНЫЙ МУКОЗИТ</p> | <p>V.A. Danilushkina, A.A. Fedortsov, A.V. Makeeva,
 V.V. Shishkina, N.V. Korotkikh, D.A. Semyonov
 POSTRADIATION CHANGES IN THE ORAL MUCOSA.
 ORAL MUCOSITIS</p> <p style="text-align: right;">110</p> |

ЮБИЛЕЙ

- | | |
|--|---------------------------------------|
| <p>ГЕННАДИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ МАКСИМОВ
 (85 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | <p style="text-align: right;">118</p> |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
 В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | <p style="text-align: right;">122</p> |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-006.6-091

© Коллектив авторов, 2025

К.А. Алиев, И.О. Головкин, Е.Ю. Зяблицкая, Л.Д. Хакимова
**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ VEGF, ENOS, MMP9, MMP12,
 IL-6, IL-28B, TP53, HIF1A И ITGA2 У БОЛЬНЫХ РАКОМ
 МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКОМ ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ**
*Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
 им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
 им. В.И. Вернадского», г. Симферополь*

Цель. Проанализировать ассоциации значимых полиморфизмов генов VEGF, eNOS, MMP9, MMP12, IL-6, IL-28B, TP53, HIF1A и ITGA2 у пациентов с раком молочной железы и раком яичников.

Материал и методы. Обследовано 148 лиц 36-75 лет. Выделены группы пациенток с раком яичников (n=45), раком молочной железы (n=52) и контрольная (n=51), в которую вошли здоровые добровольцы. Методом полимеразной цепной реакции проведено генотипирование по полиморфным локусам VEGF, eNOS, HIF1A, ITGA2, IL28B_1, MMP12, MMP9, IL6, TP53.

Результаты. Носительство генотипа CC полиморфизма rs1126643 ассоциировано с риском развития рака молочной железы (p<0,05) и рака яичников (p<0,01). CC полиморфизм rs11549465 с риском развития рака молочной железы (p=0,47). GG полиморфизм rs2010963 оказывает протективный эффект при раке яичников. Полиморфизм rs1042522 влияет на риск развития рака яичников.

Заключение. Полиморфизмы генов HIF1A rs11549465, ITGA2 rs1126643 связаны с риском развития рака молочной железы, а ITGA2 rs1126643, VEGF rs2010963 и TP53 rs1042522 с раком яичников.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичников, SNP, VEGF, eNOS, HIF1A, ITGA2, IL28B_1, MMP12, MMP9, IL-6, TP53.

К.А. Aliev, I.O. Golovkin, E.Yu. Ziablitskaia, L.D. Khakimova
**POLYMORPHISMS OF VEGF, ENOS, MMP9, MMP12,
 IL-6, IL-28B, TP53, HIF1A AND ITGA2 GENES IN PATIENTS
 WITH BREAST AND OVARIAN CANCER IN THE REPUBLIC OF CRIMEA**

The aim of this study was to analyze the associations of significant polymorphisms of the VEGF, eNOS, MMP9, MMP12, IL-6, IL-28B, TP53, HIF1A and ITGA2 genes in patients with breast and ovarian cancer.

Material and methods. 148 individuals aged 36-75 years old were examined. Three groups were identified: with ovarian cancer (n=45), with breast cancer (n=52), control group (n=51) – healthy volunteers. Genotyping was performed using the polymerase chain reaction method for polymorphic loci of VEGF, eNOS, HIF1A, ITGA2, IL28B_1, MMP12, MMP9, IL6, TP53.

Results. Carrying the CC genotype of the rs1126643 polymorphism is associated with the risk of developing breast cancer (p<0.05) and ovarian cancer (p<0.01). CC polymorphism rs11549465 – breast cancer (p=0.47). GG polymorphism rs2010963 has a protective effect on ovarian cancer. Polymorphism rs1042522 affects the risk of ovarian cancer.

Conclusion. Polymorphisms of the HIF1A rs11549465, ITGA2 rs1126643 genes are associated with the risk of developing breast cancer, and ITGA2 rs1126643, VEGF rs2010963 and TP53 rs1042522 with ovarian cancer.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, SNP, VEGF, eNOS, HIF1A, ITGA2, IL28B_1, MMP12, MMP9, IL-6, TP53.

Рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ) занимают ведущие места в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения земного шара. В 2023 году у женщин было зарегистрировано 366 678 новых случаев злокачественных новообразований в России, из них 22,5% составил рак молочной железы и 3,8% рак яичников [1]. С каждым годом появляются новые достижения в онкологии для улучшения показателей выживаемости, снижения смертности и улучшения тактики диагностики и лечения. Однако до сих пор статистика демонстрирует неудовлетворительные результаты. На данный момент хорошо известно влияние генов BRCA1, BRCA2 на развитие рака яичников и рака молочной железы. Продолжается активное изучение влияния белков RAD51 [2]. Изучается роль патогенетических факторов в развитии онкогенеза такие, как онкогенный

сигналинг, метаболизм, трансляционные процессы синтеза белков и роль микроокружения опухоли, которые представляют собой гетерогенную среду. В ее воздействии на опухоль большую роль играют различные ростовые факторы, цитокины и т.п., что влияет на прогрессию, инвазию опухоли, процессы ангиогенеза и иммунного ответа [3-4].

Цель исследования – проанализировать ассоциации значимых полиморфизмов генов VEGF, eNOS, MMP9, MMP12, IL-6, IL-28B, TP53, HIF1A и ITGA2 у пациенток с раком молочной железы и раком яичников в российской популяции.

Материал и методы

Исследование проведено на выборке пациенток ГБУЗ «КРОКД им. В. М. Ефетова». Обследовано 148 лиц в возрасте от 36 до 75 лет.

Критерии включения: в основную группу включали пациенток с верифицированным

диагнозом рак яичников или рак молочной железы. В контрольную группу вошли здоровые добровольцы.

Критерии исключения в основной группе: отсутствие морфологической верификации диагноза, соматические заболевания в тяжелой и средней степенях декомпенсации, инфекционная патология, психические заболевания.

Критерии исключения в контрольной группе: онкологические заболевания в анамнезе, наличие 2-х и более родственников 1-2-й степени родства с диагнозом злокачественное новообразование.

В основную группу вошли 52 женщины с диагнозом рак молочной железы и 45 женщин с диагнозом рак яичников. В контрольную группу вошла 51 здоровая женщина той же возрастной группы.

Все участницы подписали информированное добровольное согласие. Исследование проведено на базе центра коллективного пользования оборудованием «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», на что получено разрешение локальной этической комиссии (протокол № 7 от 23 июня 2023 года).

Исследование проведено в рамках Государственного задания FZEG-2023-0009 Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии.

Целевым показателем исследования стало изучение частоты встречаемости генотипов VEGF (rs3025039, rs2010963, rs2146323, rs699947), eNOS (rs1799983, rs2070744, rs1549758), HIF1A (rs11549465), ITGA2 (rs1126643), IL28B_1 (rs12979860, rs8099917), MMP12 (rs652438), MMP9 (rs17576), IL6 (rs1800795), TP53 (rs1042522) у пациенток с раком яичников, раком молочной железы и лиц группы контроля.

Для анализа полиморфизмов генов VEGF, eNOS, MMP9, MMP12, IL-6, IL-28B, TP53, HIF1A и ITGA2 геномную ДНК у контрольной группы выделяли из цельной крови с помощью набора реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» («Синтол», РФ) в соответствии с инструкцией производителя. У исследуемой группы из FPPE блоков с помощью наборов «ДНК-Ткань-Ф» («Тестген», РФ) в соответствии с инструкцией производителя. Полученный раствор ДНК хранили при -20°C .

Измерение концентрации и чистоты выделения раствора ДНК проводилось на нанофотометре Implen P360 (для последующей ПЦР использовались образцы с концентрацией, до-

веденной до 30 нг/мкл, а также соотношением A260/280 не ниже 1,6 и A260/230 не ниже 1,8).

Генотипирование по изучаемым полиморфным локусам выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов компании «Синтол» (Россия).

Аmplификация и детекция проводились при помощи амплификатора BioRad CFX96 C1000Touch, оценка полученного результата проводилась визуально по кривым амплификации и при помощи встроенного в программное обеспечение инструмента «аллельная дискриминация».

Статистический анализ выполнен в программе Microsoft Excel. Описание и сравнение различий частот качественных признаков в независимых группах проводились с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Расчет показателя отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) проводился с использованием формул:

$$\text{ОШ} = \frac{A/B}{C/D};$$

$$\text{ДИ} = e^{\ln(\text{ОШ}) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}, \text{ где}$$

A – число (процент) индивидов с генотипом, ассоциированным с заболеванием в группе больных;

B – число (процент) индивидов с генотипом, не являющимся фактором риска в группе больных;

C – число (процент) индивидов с генотипом, ассоциированным с заболеванием в контрольной группе;

D – число (процент) индивидов с генотипом, не являющимся фактором риска в контрольной группе;

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ и диапазоном ДИ, в котором нет пересечения в точке 1.

Результаты

Результаты определения полиморфных вариантов исследуемых генов среди пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы и яичников, а также женщин контрольной группы представлены в таблице.

Проведенный анализ распределения генотипов в выборке обследуемых с наличием рака молочной железы и рака яичников позволил установить достоверные ассоциации для трех из пятнадцати изучаемых полиморфизмов у больных с раком молочной железы (rs1126643, rs11549465, rs69947) и трех из пятнадцати у больных с раком яичников (rs1126643, rs2010963, rs1042522). Также при

объединении двух основных групп исследования обнаружено две аналогичные ассоциации.

Для больных раком молочной железы носительство генотипа СС полиморфизма rs1126643 гена ITGA2 ассоциировано с риском развития рака молочной железы (ОШ: 4,1; ДИ: 1,8-9,3; $p < 0,05$). Носительство генотипа СС полиморфизма rs11549465 гена HIF1A ассоциировано с риском (ОШ: 4,1; ДИ: 1,2-13, $p = 0,47$). Также при расчете показателя

отношения шансов носительства генотипа АА полиморфизма rs699947 гена VEGFA ассоциирован с риском развития рака, однако диапазон ДИ близок к единице, но не пересекает ее, показатель p больше выше 0,05 при расчете хи-квадрата Пирсона. Это говорит о том, что обнаруженная связь очень слаба или не существенна, и, скорее всего исчезнет при увеличении мощности выборки (ОШ: 2,6; ДИ: 1,04-6,6; $p = 0,11$).

Таблица

Полиморфизм	Генотип	Распределение генотипов (количество пациенток, абс)		
		Основная группа рак молочной железы, (n=52)	Основная группа рак яичников, (n=45)	Контрольная группа, (n=51)
VEGF (rs3025039)	CC	40	34	41
	CT	12	11	10
	TT	0	1	0
VEGFA (rs2010963)	GG	32	16	35
	GC	16	26	10
	CC	4	4	6
VEGFA (rs2146323)	CC	20	19	24
	CA	14	11	16
	AA	18	15	11
VEGFA (rs699947)	CC	10	14	14
	CA	22	21	28
	AA	18	11	9
eNOS (rs1799983)	GG	28	24	25
	GT	20	18	19
	TT	4	4	5
eNOS (rs2070744)	TT	24	15	19
	CT	24	23	26
	CC	4	8	6
eNOS (rs1549758)	CC	34	27	25
	CT	18	16	21
	TT	0	3	5
HIF1A (rs11549465)	CC	48	39	38
	CT	4	7	12
	TT	0	0	1
ITGA2 (rs1126643)	CC	36	35	18
	CT	6	3	24
	TT	10	8	9
IL28B (rs12979860)	CC	16	24	24
	CT	18	16	20
	TT	6	6	7
IL28B (rs8099917)	TT	30	31	34
	TG	18	14	17
	GG	4	1	0
MMP12 (rs652438)	AA	50	41	44
	AG	2	5	7
	GG	0	0	0
MMP9 (rs17576)	AA	28	23	20
	AG	18	14	23
	GG	6	9	8
IL6 (rs1800795)	CC	6	6	6
	CG	30	27	31
	GG	16	12	14
TP53 (rs1042522)	CC	8	12	3
	CG	10	21	18
	GG	34	13	30

У больных раком яичников обнаружена связь в носительстве генотипа СС полиморфизма rs1126643 гена ITGA2 с риском развития рака молочной железы (ОШ: 5,8; ДИ: 2,4-14; $p < 0,01$). Носительство генотипа GG полиморфизма rs2010963 гена VEGFA имеет протективный характер (ОШ: 0,2; ДИ: 0,1-0,5).

Получены интересные данные для полиморфизма rs1042522 гена TP53. Так, при $p < 0,05$ носительство аллеля С показывает связь, ассоциированную с риском развития онкогенеза (ОШ: 3,6; ДИ: 1,5-8,4), а носительство аллеля G, напротив, имеет протективный эффект (ОШ: 0,1; ДИ: 0,04-0,67). Более тес-

ную связь имеет модель, при которой генотипы CC и CG связаны с риском, а генотип GG оказывает протективный эффект (ОШ: 0,2; ДИ: 0,1-0,6), возможно это связано с небольшим объемом выборки.

При объединении основных групп обнаружено две аналогичные ассоциации: носительство генотипа CC полиморфизма rs1126643 гена ITGA2 связано с риском развития рака (ОШ: 5,1; ДИ: 2,3-11; $p < 0,01$) и генотипа GG полиморфизма rs2010963 гена VEGFA связано с протективным эффектом для развития рака (ОШ: 0,3; ДИ: 0,1-0,7; $p < 0,01$). В случае с полиморфизмом rs1042522 гена TP53 носительство генотипа CC ассоциировано с риском развития рака (ОШ: 4,5; ДИ: 1,2-16; $p < 0,05$).

Обсуждение

На сегодняшний день опубликован ряд статей о взаимосвязи между полиморфизмом rs1126643 гена ITGA2 и риском онкогенеза. Ген ITGA2 кодирует мембранный гликопротеин альфа-2 интегрин, который экспрессируется в различных типах клеток, особенно в тромбоцитах и мегакариоцитах. Несмотря на то, что полиморфизм rs1126643 находится в области экзона и не изменяет аминокислотную последовательность ДНК, есть косвенные доказательства того, что он изменяет экспрессию ITGA2 [5]. Интересно, что полученные нами результаты данного исследования относительно полиморфизма rs1126643 не согласуются с данными других исследований на больших выборках пациентов с раком предстательной железы и раком молочной железы. Так, генотип TT полиморфизма rs1126643 авторы ассоциируют с риском развития рака предстательной и молочной желез, в то время как по нашим результатам с риском развития рака ассоциируется генотип CC [5-6]. Это может быть связано с разницей исследуемых популяций и объемам выборки. Полученные данные по полиморфизму rs11549465 гена HIF1a сравнивали с результатами мета анали-

за. Так, по результатам мета-анализа полиморфизм rs11549465 по-разному влияет в зависимости от вида злокачественного новообразования и популяционных особенностей, однако для рака молочной железы в совокупной популяции генотип TT ассоциирован с риском [7], в то время как в данном исследовании с риском ассоциирован генотип CC. Это также может быть вызвано как небольшим объемом нашей выборки исследования, так и генетическими особенностями исследованных популяций, что требует дальнейшего исследования. В случае с полиморфизмом rs20110963 VEGF полученные данные согласуются с результатами других исследователей по данному вопросу. Так, генотип GG rs20110963 ассоциируют с риском развития рака молочной железы [8]. В случае же с rs 699947 результаты мета-анализа показывают, что для общей популяции только генотип CA несет риск онкогенеза [9], в нашем случае риск связан только с генотипом AA. Для полиморфизма rs1042522 гена TP53 мета-анализ показал, что носительство аллеля C ассоциировано с риском развития рака яичника и рака эндометрия, но не рака молочной железы, что также согласуется и с нашим исследованием [10].

Наше исследование имеет ограничение в объеме выборки. В качестве контрольного материала у условно здоровых женщин-добровольцев осуществлялся забор крови, а у пациенток основной группы источником ДНК был опухолевый материал, поэтому не установлено изменения носили спорадический или наследственный характер.

Выводы

Среди исследуемых факторов микроокружения опухоли полиморфизмы гена HIF1A rs11549465, гена ITGA2 rs1126643 патогенетически связаны с риском развития рака молочной железы, а полиморфизмы ITGA2 rs1126643, VEGF rs2010963 и TP53 rs1042522 ассоциированы с раком яичников.

Сведения об авторах статьи:

Алиев Казим Алиевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7. E-mail: k8929199@gmail.com.

Головкин Илья Олегович – м.н.с. ЦНИЛ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7. E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com.

Зяблицкая Евгения Юрьевна – д.м.н., доцент, в.н.с ЦНИЛ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7. E-mail: evgu79@mail.ru.

Хакимова Лилия Дмитриевна – врач-онколог, соискатель ЦНИЛ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Адрес: 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7. E-mail: csri@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Каприн А.Д. [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2024. – 276 с

2. Neiger, H. E. Breast Cancer Predisposition Genes and Synthetic Lethality / H.E. Neiger, E.L. Siegler, Y. Shi // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 11. – P. 5614.
3. The Functional Hallmarks of Cancer Predisposition Genes / A. Capelini [et al.] // Cancer Management and Research. – 2021. – Vol. 13. – P. 4351-4357.
4. Kooontongkaew, S. The Tumor Microenvironment Contribution to Development, Growth, Invasion and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas / S. Kooontongkaew // J. Cancer. – 2013. – Vol. 4, №1. – P. 66-83.
5. Identification of a prostate cancer susceptibility gene on chromosome 5p13q12 associated with risk of both familial and sporadic disease / L.M. FitzGerald [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 368-377.
6. Integrin alpha-2 and beta-3 gene polymorphisms and breast cancer risk / U. Langsenlehner [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2006. – Vol. 97, № 1. – P. 67-72.
7. The association between the rs11549465 polymorphism in the hif-1 α gene and cancer risk: a meta-analysis / Y. Li [et al.] // Int J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 1561-1574.
8. Prognostic impact of serum vascular endothelial growth factor and VEGF gene polymorphism (rs2010963) in breast cancer patients / El-Hefnawy S. M. [et al.] // Human gene. – 2023. – Vol. 36. – P. 201168.
9. Xu C.H. Association of four genetic polymorphisms in the vascular endothelial growth factor-A gene and development of ovarian cancer: a meta-analysis / C.H. Xu, Z.H. He, H. Xu // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 42. – P. 73063-73078.
10. Genotype Misclassification in Genetic Association Studies of the rs1042522 TP53 (Arg72Pro) Polymorphism: A Systematic Review of Studies of Breast, Lung, Colorectal, Ovarian, and Endometrial Cancer / I. J. Dahabreh [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2013. – Vol. 177, № 12. – P. 1317-1325.

REFERENCES

1. Kaprin A.D. [et al.] Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost') (*Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITs of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024: 276. (in Russ)
2. Neiger H. E., Siegler E.L., Shi Y. Breast Cancer Predisposition Genes and Synthetic Lethality. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(11):5614. (in Engl)
3. Capelini A. [et al.] The Functional Hallmarks of Cancer Predisposition Genes. Cancer Management and Research. 2021;13: 4351-4357. (in Engl)
4. Kooontongkaew S. The Tumor Microenvironment Contribution to Development, Growth, Invasion and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. J. Cancer. 2013;4(1):66-83. (in Engl)
5. FitzGerald L.M. [et al.] Identification of a prostate cancer susceptibility gene on chromosome 5p13q12 associated with risk of both familial and sporadic disease. Eur J Hum Genet. 2009;17(3):368-377. (in Engl)
6. Langsenlehner U. [et al.] Integrin alpha-2 and beta-3 gene polymorphisms and breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat. 2006; 97(1):67-72.
7. Li Y. [et al.] The association between the rs11549465 polymorphism in the hif-1 α gene and cancer risk: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(2):1561-1574. (in Engl)
8. El-Hefnawy S. M. [et al.] Prognostic impact of serum vascular endothelial growth factor and VEGF gene polymorphism (rs2010963) in breast cancer patients. Human gene. 2023;36:201168. (in Engl)
9. Xu C.H., He Z.H., Xu H. Association of four genetic polymorphisms in the vascular endothelial growth factor-A gene and development of ovarian cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(42): 73063-73078. (in Engl)
10. Dahabreh I. J. [et al.] Genotype Misclassification in Genetic Association Studies of the rs1042522 TP53 (Arg72Pro) Polymorphism: A Systematic Review of Studies of Breast, Lung, Colorectal, Ovarian, and Endometrial Cancer. American Journal of Epidemiology. 2013;177(12):1317-1325.

УДК 616.345-428-006.6

© В.В. Крюкова, В.Л. Цепелев, П.П. Терешков, 2025

В.В. Крюкова, В.Л. Цепелев, П.П. Терешков
**СОДЕРЖАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ
 Т-ХЕЛПЕРОВ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И
 РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**
 ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
 Минздрава России, г. Чита

Цель. Изучение субпопуляционного состава Т-хелперов в первичном очаге опухолевого роста и регионарных лимфатических узлов у больных колоректальным раком.

Материал и методы. Методом проточной цитометрии определен субпопуляционный состав Т-хелперов у 105 больных раком толстой кишки. Контрольную группу составили 75 пациентов с неопухолевыми заболеваниями толстой кишки.

Результаты. У больных колоректальным раком в первичном очаге опухолевого роста уменьшается относительное содержание Т-хелперов 1-го типа в 1,4 раза и Т-фолликулярных клеток 2-го типа – в 1,3 раза; увеличивается количество Т-хелперов 17-го типа. В регионарных лимфатических узлах больных колоректальным раком в 1,6 раза уменьшается относительное содержание Т-хелперов 2-го типа и Т-фолликулярных лимфоцитов 1 типа; возрастает количество классических Т-хелперов 17-го типа в 1,8 раза и Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа – в 2,9 раза.

Заключение. У больных колоректальным раком происходят изменения субпопуляционного состава опухолевых инфильтрирующих Т-хелперов как в первичном очаге опухолевого роста, так и в лимфатических узлах.

Ключевые слова: рак, толстая кишка, лимфатический узел, Т-хелперы.

V.V. Kryukova, V.L. Tsepelev, P.P. Tereshkov
**CONTENT OF DIFFERENT SUBTYPES
 OF T-HELPER CELLS IN THE PRIMARY TUMOR SITE
 AND REGIONAL LYMPH NODES IN COLON CANCER**

Objective. To study the subpopulation composition of T-helpers in the primary tumor site and regional lymph nodes in patients with colorectal cancer.

Material and methods. The subpopulation composition of T-helpers was determined in 105 patients with colon cancer using flow cytometry. The control group consisted of 75 patients with non-neoplastic diseases of the colon.

Results. In patients with colorectal cancer, the relative content of type 1 T-helpers and type 2 T-follicular cells in the primary tumor site decreases by 1.4 times and 1.3 times respectively; the number of type 17 T-helpers increases. In the regional lymph nodes of patients with colorectal cancer, the relative content of type 2 T-helpers and type 1 T-follicular lymphocytes decreases by 1.6 times; the number of classical T-helpers type 17 increases by 1.8 times and T-follicular lymphocytes type 17 – by 2.9 times.

Conclusion. In patients with colorectal cancer, changes occur in the subpopulation composition of tumor-infiltrating T-helpers both in the primary focus of tumor growth and in the lymph nodes.

Key words: cancer, colon, lymph node, T-helpers.

Рак толстой кишки (РТК) занимает третье место в структуре злокачественных новообразований и является второй по частоте причиной смерти от рака [1]. В последние годы значимый прорыв в лечении РТК связывают с иммунотерапией, основанной на применении ингибиторов иммунных контрольных точек [2]. Вместе с тем, для эффективной разработки новых иммунных препаратов необходимо знание механизмов развития опухолевой иммуносупрессии у данной категории пациентов. В этом контексте особый интерес представляют Т-лимфоциты, которые играют ключевую роль в развитии иммунного ответа на онкоантигены. В настоящее время наиболее изучены инфильтрирующие опухоль цитотоксические Т-лимфоциты при РТК. Данные клетки непосредственно уничтожают раковые клетки посредством секреции перфоринов и гранзимов [3]. В этом отношении менее исследованы Т-хелперы (Th) опухолевого микроокружения, которые модулируют и регулируют иммунные реакции. Th имеют несколько субпопуляций, выполняющих различные функции. Данные клетки, прошедшие этап антигензависимой дифференцировки подразделяют на субпопуляции в зависимости от фенотипа, секретируемых эффекторных цитокинов и реализуемых функций: Т-хелперы 1-го типа (Th1) опосредуют иммунные реакции при внутриклеточных вирусных инфекциях и продуцируют интерферон- γ (ИФН- γ); Т-хелперы 2-го типа (Th2) секретируют IL-4, IL-5, IL-13; Т-хелперы 17-го типа (Th17) вовлечены в иммунные реакции против внеклеточных патогенов и продуцируют IL-17A, IL-22 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста [4]. Th1 и Th17, а также фолликулярные Т-хелперы (Tfh) реализуют противоопухолевые эффекты [5,6]. В противоположность этому регуляторные Т-клетки выполняют ингибиторные функции и способствуют росту опухоли [7]. Исследование изменений субпопуляционного состава Т-хелперов необходимо для понимания механизмов развития опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки и разработки новых методов иммунотерапии.

Целью работы явилось исследование субпопуляционного состава Т-хелперов в

первичном очаге опухолевого роста и регионарных лимфатических узлах у больных РТК.

Материал и методы

Изучение субпопуляционного состава Т-хелперов проводили у 105 больных аденокарциномой толстой кишки III стадии в период с 2020 г. по 2024 г. Критерии включения: верифицированный РТК, первичный статус заболевания. Критерии исключения: больные, получавшие химиотерапию и лучевую терапию до оперативного вмешательства; аутоиммунные и инфекционные заболевания; хронические воспалительные заболевания толстой кишки. Возраст больных РТК составил 64,0 [56,0;69,5] года, женщин было 66 (62,9%) и 39 (37,1%) мужчин. Контрольную группу составили 75 больных, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний (дивертикулы, врожденные anomalies развития, травмы толстой кишки). Возраст пациентов контрольной группы составил 62,0 [50,0; 68,0] года, женщин – 47 (62,7%) и 28 (37,3%) мужчин. Представленные группы больных сопоставимы по полу ($\chi^2=0,001$, $p=0,979$) и возрасту ($U=3448,0$, $p=0,155$). Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 98 от 11.11.2019 г.).

Фрагменты опухолевой ткани (у больных РТК) или толстой кишки (у пациентов контрольной группы), а также регионарные лимфатические узлы забирали во время оперативного вмешательства, помещали в пробирку со стерильным физиологическим раствором и транспортировали в иммунологическую лабораторию в течении 30 минут с соблюдением температурного режима (4-10 °C). Для получения суспензии клеток ткани гомогенизировали с применением реагентов TumorDissociationKit на гомогенизаторе GentleMACS Dissociator (Германия) и фильтровали через капроновый фильтр 70 мкм (Miltenyi BiotecGmbH, Германия).

Определение субпопуляций Т-хелперов осуществляли методом проточной цитометрии на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Обработку данных выполняли при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (США). Для

анализа субпопуляций Т-хелперов применяли следующую тактику гейтирования: Т-хелперы выявляли по наличию на поверхности клеток CD3 и CD4 маркеров. Далее популяцию CD3⁺CD4⁺ клеток разделяли на субпопуляции Т-хелперов по наличию маркеров CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5. Т-фолликулярные лимфоциты (Tfh) были классифицированы как Tfh1 (CCR6⁺CXCR3⁺), Tfh2 (CCR6⁻CXCR3⁺), Tfh17 (CCR6⁺CXCR3⁻) и DP Tfh - двойной положительный Tfh (CCR6⁺CXCR3⁺). CCR6-положительные клетки были идентифицированы как полные Th17, которые были классифицированы как классические Th17 (CXCR3⁻CCR4⁺), DN Th17 (двойные отрицательные Th17, CXCR3⁻CCR4⁻), DP Th17 (двойные положительные Th17, CXCR3⁺CCR4⁺). Остальные CCR6-отрицательные клетки были идентифицированы как Th1 (CXCR3⁺CCR4⁺) и Th2-клетки (CXCR3⁻CCR4⁺).

Полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. Оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия Колмо-

горова-Смирнова. Сравнение показателей основной и контрольной групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни, поскольку в исследуемых группах наблюдалось распределение признаков, отличное от нормального. Статистическую обработку проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наши исследования показали, что у больных РТК в 1,4 раза уменьшается относительное содержание инфильтрирующих опухоль Т-хелперов 1-го типа. Статистически значимых различий количества Т-хелперов 2-го типа у больных РТК и контрольной группы не обнаружено. Одновременно с этим в первичном очаге опухолевого роста увеличивается относительное содержание всех разновидностей Т-хелперов 17-го типа: общих Th17 – в 1,7 раза, двойных позитивных Th17 – в 2,3 раза, классических Th17 – в 1,5 раза. При этом происходит уменьшение количества двойных негативных Th17 в 1,4 раза (табл. 1).

Таблица 1

Субпопуляции инфильтрирующих опухоль Т-хелперов у больных раком толстой кишки, Ме [Q₁; Q₃]

Субпопуляции Т-хелперов, %	Группа контроля, n=75	Рак толстой кишки, n=105	Тестовая статистика	
			U Манна-Уитни	Значение p
Th1	26,0 [14,0; 35,3]	18,7 [11,5; 31,7]	3086,5	0,014
Th2	28,5 [20,0; 38,6]	33,6 [17,9; 43,6]	3686,5	0,466
Total Th17	16,8 [11,3; 27,4]	29,0 [14,4; 42,7]	2473,5	<0,001
DP Th17	8,8 [5,3; 14,1]	20,3 [9,2; 29,6]	1997,0	<0,001
Classical Th17	25,7 [15,8; 37,6]	39,6 [21,7; 51,5]	2503,5	<0,001
DN Th17	25,1 [17,9; 36,3]	17,7 [8,0; 28,3]	2511,0	<0,001
Tfh	5,3 [3,5; 9,1]	1,9 [1,0; 3,7]	1388,5	<0,001
DP Tfh	4,8 [2,9; 8,9]	4,7 [1,8; 10,4]	3845,5	0,789
Tfh1	35,5 [25,0; 44,3]	39,4 [26,2; 50,4]	3198,0	0,032
Tfh2	49,1 [37,0; 58,7]	37,1 [22,8; 50,2]	2396,5	<0,001
Tfh17	8,6 [4,4; 17,4]	18,4 [11,7; 25,9]	1937,5	<0,001

Примечание. Th – Т-хелперы; Tfh – Т-фолликулярные лимфоциты; DN – двойные негативные клетки; DP – двойные позитивные клетки. U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости различий показателей больных раком толстой кишки и пациентов контрольной группы.

Нами зарегистрировано снижение относительного содержания Т-фолликулярных лимфоцитов в опухолевом микроокружении при РТК в 2,8 раза за счет уменьшения количества Т-фолликулярных клеток 2-го типа в 1,3 раза. При этом количество двойных позитивных Т-фолликулярных лимфоцитов и Т-фолликулярных лимфоцитов 1-го типа у больных РТК в первичном очаге опухолевого роста и в тканях толстой кишки у пациентов контрольной группы не имело статистически значимых различий. Установлено, что в опухолевой ткани больных РТК в 2,1 раза увеличивается содержание Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа (табл. 1).

Установлено, что в регионарных лимфатических узлах больных РТК, по сравнению с контрольной группой в 1,6 раза уменьшается

относительное содержание Т-хелперов 2-го типа и не изменяется количество Т-хелперов 1-го типа. Количество классических Т-хелперов 17-го типа в регионарных лимфатических узлах при РТК увеличивается в 1,8 раза. Статистически значимых различий количества общих двойных позитивных и двойных негативных Т-хелперов 17-го типа в основной и контрольной группах не обнаружено.

При РТК в регионарных лимфатических узлах зарегистрировано увеличение количества Т-фолликулярных лимфоцитов в 3,2 раза, двойных позитивных Т-фолликулярных клеток – в 2,5 раза, Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа – в 2,9 раза. В противоположность этому в лимфоузлах происходит снижение относительного содержания Т-фолликулярных лимфоцитов 1-го типа в 1,6 раза. Ста-

статистически значимых различий количества Т-фолликулярных клеток 2-го типа в группах наблюдения не установлено (табл. 2).

Инфильтрирующие опухоль Т-хелперы при РТК подразделяются на субпопуляции: Th1, Th2, Th17, Th22, а также регуляторные Т-клетки (Tregs) и фолликулярные хелперные клетки (Tfh). К клеткам, участвующим в формировании онкорезистентности и адаптивного иммунного ответа на онкоантигены, относят Th1 и Th22, к проопухолевым Т-хелперам – Th17 и Tregs, обладающие иммуносупрессивным действием. Соотношение между Th, обладающими про- и противоопухолевым действием является клинически значимым прогностическим критерием РТК [8].

Th1 уменьшают пролиферативную активность и повышают апоптоз раковых клеток, блокируют ангиогенез и увеличивают рекрутинг цитотоксических Т-лимфоцитов в первичный очаг опухолевого роста [9]. Доказано, что Th1 активируют CD8-позитивные Т-клетки, которые обладают прямым цитотоксическим действием по отношению к злокачественным клеткам [10]. Таким образом, нами установлен механизм развития опухолевой иммуносупрессии при РТК, связанный с уменьшением относительного содержания Th1 в первичном очаге опухолевого роста.

Наши исследования показали, что в регионарных лимфатических узлах больных РТК по сравнению с пациентами контрольной группы уменьшается относительное содержание Th2. Между тем, патогенетическая роль данных иммунных клеток при РТК противоречива. Эф-

факторные цитокины, продуцируемые Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13), обладают провоспалительным действием и способствуют воспалительно-индуцированному канцерогенезу [11]. В то же время установлено, что Th2 могут привлекать эозинофилы, обладающие противоопухолевой активностью и блокировать прогрессирование РТК за счет ремоделирования микрососудистой сети опухоли [11]. Учитывая данные факты, требуется дальнейшее изучение роли Th2 в механизмах формирования онкорезистентности.

В настоящее время роль фолликулярных Т-хелперных клеток в патогенезе солидных опухолей, в том числе РТК, изучена недостаточно. Наши исследования показали, что у больных РТК происходит снижение относительного содержания Т-фолликулярных лимфоцитов в опухолевом микроокружении за счет уменьшения количества Т-фолликулярных клеток 2-го типа. Одновременно с этим в опухолевой ткани больных РТК увеличивается содержание Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа. Tfh-клетки экспрессируют на своей поверхности хемокиновый рецептор CXCR5, который способствует миграции Tfh-клеток в зародышевые центры [6]. Увеличение количества Tfh-клеток при колоректальном раке связано с хорошим прогнозом, поскольку данные клетки необходимы для эффективного иммунного ответа, опосредованного антителами [14]. Клетки Tfh секретируют IL-21, который способствует активации В-клеток и синтезу IgG1 и IgG3, а также повышению секреции IFN- γ и гранзимы В цитотоксическими Т-лимфоцитами [15].

Таблица 2

Субпопуляции Т-хелперов в регионарных лимфоузлах у больных раком толстой кишки, Ме [Q₁; Q₃]

Субпопуляции Т-хелперов, %	Группа контроля, n=75	Колоректальный рак, n=105	Тестовая статистика	
			U Манна-Уитни	Значение p
Th1	30,6 [14,9; 43,6]	30,6 [19,8; 43,2]	3618,0	0,354
Th2	13,4 [6,2; 17,7]	21,0 [10,6; 30,6]	2308,5	<0,001
Total Th17	21,6 [16,7; 32,8]	26,0 [15,9; 33,0]	3633,0	0,377
DP Th17	5,4 [1,8; 9,7]	5,9 [2,6; 9,9]	3598,5	0,325
Classical Th17	12,7 [4,7; 22,3]	22,6 [13,9; 30,9]	2268,5	<0,001
DN Th17	48,8 [28,2; 69,7]	39,9 [19,0; 57,8]	3041,0	0,009
Tfh	2,7 [1,2; 4,4]	8,7 [5,3; 13,7]	940,0	<0,001
DP Tfh	2,9 [1,3; 4,7]	7,3 [4,1; 13,3]	1491,0	<0,001
Tfh1	55,2 [45,6; 70,0]	35,5 [22,6; 48,7]	1548,0	<0,001
Tfh2	34,0 [24,6; 50,0]	40,6 [23,8; 51,4]	3534,0	0,242
Tfh17	5,8 [2,5; 10,1]	17,0 [8,7; 32,8]	1339,0	<0,001

Примечание: Th – Т-хелперы; Tfh – Т-фолликулярные лимфоциты; DN – двойные негативные клетки; DP – двойные позитивные клетки. U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости различий показателей больных раком толстой кишки и контрольной группы.

Заключение. У больных колоректальным раком в первичном очаге опухолевого роста уменьшается относительное содержание Т-хелперов 1-го типа в 1,4 раза и Т-фолликулярных клеток 2-го типа – в 1,3 раза; увеличивается количество Т-хелперов 17-го типа. В регионарных лимфатических узлах больных колоректальным раком в 1,6 раза уменьшается относительное

содержание Т-хелперов 2-го типа и Т-фолликулярных лимфоцитов 1-го типа; возрастает количество классических Т-хелперов 17-го типа в 1,8 раза и Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа – в 2,9 раза.

В последние годы значимый прорыв в лечении рака толстой кишки связывают с иммунотерапией. Исследование изменений субпопу-

ляционного состава Т-хелперов как в первичном очаге опухолевого роста, так и в регионарных лимфатических узлах необходимо для понимания механизмов развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки и разработки новых методов иммунотерапии. Т-хелперные клетки дифференцируются в несколько подтипов с различными функциями в

микроокружении опухоли, которые варьируются от противоопухолевых эффектов, опосредованных клетками Th1 и фолликулярными хелперными клетками, до эффектов, способствующих развитию опухоли, опосредованной клетками Th17. Т-хелперы 17-го типа могут быть перспективными мишенями для разработки новых методов иммунотерапии РТК.

Сведения об авторах статьи:

Крюкова Виктория Викторовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького 39а. E-mail: oigen72@yandex.ru.

Целев Виктор Львович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького 39а. E-mail: viktorcelev@mail.ru.

Терешков Павел Петрович – к.м.н., зав. лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького 39а. E-mail: tpp6915@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colorectal cancer statistics / R.L. Siegel [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. – 2023. – Vol. 73, № 3. – P. 233-254, <https://doi.org/10.3322/caac.21772>
2. Xie, Y.H. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer / Y.H. Xie, Y.X. Chen, J.Y. Fang // Signal transduction and targeted therapy. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 1-30, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>
3. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment / Z. Zheng [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 14. – P. 11673, <https://doi.org/10.3390/ijms241411673>
4. Zielinski, C.E. T helper cell subsets: diversification of the field / C.E. Zielinski // European journal of immunology. – 2023. – Vol. 53, № 12. – P. 2250218, <https://doi.org/10.1002/eji.202250218>
5. Chang, S.H. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer / S. H. Chang // Archives of pharmacol research. – 2019. – Vol. 42, № 7. – P. 549-559.
6. Regulation of differentiation of follicular T-helpers in antitumor immunity / Y. Hou [et al.] // Int. J. Cancer – 2022. – Vol. 153. – P. 265-277.
7. Relevance of regulatory T cells during colorectal cancer development / J.E. Olgún [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 1888. <https://doi.org/10.3390/cancers12071888>
8. The prognostic implications of tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / G.E. Idos [et al.] // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 3360.
9. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: the fundamental indication and application on immunotherapy / Z. Bai [et al.] // Frontiers in immunology. – 2022. – № 12. – P. 808964, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808964>
10. Cytokine-induced senescence in the tumor microenvironment and its effects on anti-tumor immune responses / M. Rentschler [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1364.
11. The cytokine network in colorectal cancer: implications for new treatment strategies / H. Braumüller [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 138.
12. IL-17 promotes hepatocellular carcinoma development via inhibition of IFN- γ -induced apoptosis. / J. Li [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2020. – Vol. 522. – P. 525-531.
13. Expression of IL-17 with tumor budding as a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma / S. Zhang [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 1876.
14. Coordinated cellular neighbors orchestrate antitumor immunity at the invasive frontier of colorectal cancer / C.M. Schurch [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 182. – P. 1341-1359.
15. Follicular T helper cells restore CD8+ dependent antitumor immunity and anti-PD-L1/PD-1 efficacy / J. Niogret [et al.] // J. Immunother. Cancer. – 2021. – Vol. 9. – P. 002157.

REFERENCES

1. Siegel R.L. [et al.]. Colorectal cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2023;73(3):233-254, <https://doi.org/10.3322/caac.21772>. (In Engl).
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal transduction and targeted therapy. 2020; 5(1): 1-30, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>. (In Engl).
3. Zheng Z. [et al.]. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24(14): 11673, <https://doi.org/10.3390/ijms241411673>. (In Engl).
4. Zielinski C.E. T helper cell subsets: diversification of the field. European journal of immunology. 2023; 53(12): 2250218, <https://doi.org/10.1002/eji.202250218>. (In Engl).
5. Chang S.H. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. Archives of pharmacol research. 2019; 42(7): 549-559. (In Engl).
6. Hou Y. [et al.]. Regulation of differentiation of follicular T-helpers in antitumor immunity. Int. J. Cancer. 2022; 153: 265-277. (In Engl).
7. Olgún J.E. [et al.]. Relevance of regulatory T cells during colorectal cancer development. Cancers. 2020;12(7):1888. <https://doi.org/10.3390/cancers12071888>. (In Engl).
8. Idos G.E [et al.]. The prognostic implications of tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports. 2020; 10(1): 3360. (In Engl).
9. Bai Z. [et al.]. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: the fundamental indication and application on immunotherapy. Frontiers in immunology. 2022; 12: 808964, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808964>. (In Engl).
10. Rentschler M. [et al.]. Cytokine-induced senescence in the tumor microenvironment and its effects on anti-tumor immune responses. Cancers. 2022; 14(6): 1364. (In Engl).
11. Braumüller H. [et al.]. The cytokine network in colorectal cancer: implications for new treatment strategies. Cells. 2022;12(1):138. (In Engl).
12. Li J. [et al.]. IL-17 promotes hepatocellular carcinoma development via inhibition of IFN- γ -induced apoptosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020; 522: 525-531. (In Engl).
13. Zhang S. [et al.]. Expression of IL-17 with tumor budding as a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. American Journal of Translational Research. 2019; 11(3): 1876. (In Engl).
14. Schurch C.M. [et al.]. Coordinated cellular neighbors orchestrate antitumor immunity at the invasive frontier of colorectal cancer. Cell. 2020; 182: 1341-1359. (In Engl).
15. Niogret J. [et al.]. Follicular T helper cells restore CD8+ dependent antitumor immunity and anti-PD-L1/PD-1 efficacy. J. Immunother. Cancer. 2021; 9: 002157. (In Engl).

В.В. Сергеев^{1,2}, В.Н. Павлов², В.Л. Медведев^{3,4},
В.В. Чурбаков¹, Г.А. Палагута^{3,4}, С.А. Габриэль^{1,3}

НАШ ОПЫТ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО КОМБИНИРОВАННОГО ИНТРАРЕНАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОРАЛЛОВИДНЫМ НЕФРОЛИТИАЗОМ

¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Краснодар

⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1
имени профессора С.В. Очаповского», г. Краснодар

Эндоскопическая комбинированная интравенальная хирургия впервые была описана в 2008 году и заключалась в одномоментном антеградном и ретроградном доступах к чашечно-лоханочной системе почки. Эти две эндоскопические методики совместно улучшают эффективность технологии и подчеркивают клинические преимущества комбинированного подхода в лечении пациентов с коралловидным нефролитиазом.

Цель. Оценить эффективность и безопасность эндоскопической комбинированной интравенальной хирургии на основе анализа таких показателей, как отсутствие конкрементов и количество осложнений.

Материал и методы. Проспективно оценивались пациенты с коралловидными конкрементами почек, которым с 2019 по 2024 гг. была проведена эндоскопическая комбинированная интравенальная хирургия. Между группами сравнивали пол, возраст, индекс массы тела, предоперационный и послеоперационный показатель гемоглобина, размер и плотность конкрементов оценивали по данным МСКТ в нативном виде и с контрастным усилением; количество и виды хирургических вмешательств, количество перкутанных доступов, продолжительность операции, время нахождения в больнице, осложнения.

Результаты. 84 пациента были включены в исследование и разделены на группы в соответствии с классификацией коралловидного нефролитиаза, разработанной в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина. У 70 пациентов конкременты были успешно удалены за одну операцию, был достигнут эффект stone-free rate («без конкрементов»). 6 пациентам в группе III и 8 в IV группе выполнялись повторные эндоскопические вмешательства. В 4-х случаях в группе III и в 6 случаях в группе IV потребовалось создание дополнительного перкутанного доступа. Статус «без конкрементов» и частота осложнений составили 83,3 и 38,1% соответственно. Большинство осложнений (28,6%) были незначительными (лихорадка, боль, макрогематурия). У 3-х пациентов (9,4%) в группе III и у 4-х (13,3%) в группе IV потребовалась коррекция антибактериальной терапии ввиду развития острого пиелонефрита. У 1 пациента (3,3%) в группе IV потребовалась интенсивная терапия в условиях отделения реанимации ввиду развития сепсиса. Среднее время пребывания в больнице составило $8,25 \pm 1,75$ койко/дней.

Выводы. Эндоскопическая комбинированная интравенальная хирургия позволит адаптировать операцию под конкретного пациента, под размеры и локализацию конкрементов и под анатомию мочевыделительной системы. По результатам исследования данный метод показал высокий уровень безопасности и эффективности, что позволит снизить процент осложнений, количество койко-дней, частоту повторных вмешательств и перкутанных доступов к почке, а также обеспечит высокий показатель отсутствия конкрементов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, эндоскопическая комбинированная интравенальная хирургия, коралловидный нефролитиаз.

V.V. Sergeev, V.N. Pavlov, V.L. Medvedev,

V.V. Churbakov, G.A. Palaguta, S.A. Gabriel

EXPERIENCE OF ENDOSCOPIC COMBINED INTRARENAL SURGERY FOR TREATMENT OF STAGHORN NEPHROLITHIASIS

Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) was first described in 2008 and involved simultaneous use of antegrade and retrograde approaches to the renal calyx. These endoscopic techniques together improve the efficacy and emphasize clinical benefits of the combined approach in treating patients with staghorn nephrolithiasis.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of ECIRS by analyzing a stone-free rate and complication rate.

Material and methods. We assessed prospectively patients with staghorn kidney stones who underwent ECIRS between 2019 and 2024. We compared sex, age, body mass index, preoperative and postoperative hemoglobin levels, number and types of surgical interventions, number of percutaneous approaches, surgery duration, length of hospital stay, and complications between the groups. The size and density of the stones were evaluated by unenhanced and contrast-enhanced multislice computed tomography.

Results. Our study included 84 patients divided into groups according to the staghorn nephrolithiasis classification developed at the Lopatkin Scientific Research Institute of Urology (C1, 8 patients; C2, 14 patients; C3, 32 patients; C4, 30 patients). In 70 patients the stones were successfully removed in one surgery, and the stone-free rate effect was achieved. In C3 and C4 groups 6 and 8 patients, respectively, underwent repeated endoscopic interventions. In 4 cases in C3 group and 6 cases in C4 group additional percutaneous approach was required. The stone-free status and complication rates were 83.3% and 38.1%, respectively. Most complications (28.6%) were minor (fever, pain, gross hematuria). In 3 patients (9.4%) in C3 group and 4 patients (13.3%) in C4 group, antibiotic therapy was adjusted due to the development of acute pyelonephritis. One patient (3.3%) in C4 group was admitted to an intensive care unit due to sepsis. The length of hospital stay was 8.25 ± 1.75 bed-days.

Conclusions. ECIRS will allow adaptation of the operation to a specific patient, to the size and localization of the calculi and the anatomy of the urinary system. According to the results of the study, the method has a high level of safety and effectiveness, which will reduce the percentage of complications, the number of bed-days, the frequency of repeated interventions and percutaneous accesses to the kidney, it will also ensure a high rate of calculi absence.

Key words: urolithiasis, endoscopic combined intrarenal surgery, staghorn nephrolithiasis.

Согласно имеющимся данным, распространенность мочекаменной болезни в мире среди населения составляет от 5 до 10% [1], из них в 10-20% случаев выявляются кораллоподобные конкременты [2]. Отсутствие лечения пациентов с кораллоподобными конкрементами приводит к серьезным осложнениям, таким как развитие почечной недостаточности, инфекции мочевыделительной системы, сепсис, нефрэктомия и даже возможен летальный исход. Смертность у данной группы пациентов в течение 10 лет составляет 28% [3].

Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) всегда считалась методом выбора лечения пациентов с кораллоподобным нефролитиазом с момента появления в 1976 году [4]. На протяжении десятилетий этот метод совершенствовался, разрабатывались новые эндоскопические инструменты, со временем уменьшался их диаметр. Были изучены и внедрены в практику различные источники энергии, позволяющие дезинтегрировать конкременты любой плотности и размеров.

Ретроградная интратренальная хирургия (РИРХ) возникла и быстро развивалась с 1990-х гг. Некоторое время назад использование цифровых эндоскопов малого диаметра, одноразовых и многоразовых эндоскопов привело к популяризации РИРХ за счет улучшенного качества изображения, снижения стоимости и возможности многоразового использования инструментов. Для достижения эффекта stone-free rate (SFR, отсутствие конкрементов) в практику стали активно внедряться аспирационные технологии (кожухи), используемые при РИРХ. В этой связи были достигнуты важные преимущества: постоянная активная аспирация позволила уменьшить количество инфекционных осложнений, снизить риск развития сепсиса, обеспечить регулирование внутривидеокапсулярного давления, сократить время операции, улучшить интраоперационную видимость. Согласно последним клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), ПНЛТ и РИРХ рекомендованы при конкрементах почек размерами более 20 мм и менее 20 мм соответственно [5]. Лечение пациентов с кораллоподобными конкрементами почек всегда было серьезной задачей для практикующего врача-уролога. Выполнение ПНЛТ имеет ряд сложностей и ограничений: расположение почки, большой размер конкремента, сложное и/или anomальное строение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки, кровоснабжение органа, что не всегда позволяет удалить полностью все конкременты за

один раз. В связи с этим потребуются несколько перкутаных доступов к ЧЛС почки или повторные эндоскопические вмешательства. Предложено множество различных подходов и хирургических методик для достижения статуса SFR за одну операцию, позволивших избежать проведения дополнительных оперативных вмешательств, снизить стоимость лечения и риск возникновения осложнений [6].

Эндоскопическая комбинированная интратренальная хирургия (ЭКИРХ) была впервые описана в 2008 году. Она заключалась в одномоментном антеградном и ретроградном доступах к ЧЛС почки [7]. Впервые операция ЭКИРХ в положении пациента «на спине» была выполнена в Италии, в положении «лежа на животе» – в Японии. Инновация и ценность ЭКИРХ заключаются в слиянии двух минимально инвазивных методов для преодоления ограничений моноприменения ПНЛТ или РИРХ. На протяжении многих лет интерес к ЭКИРХ возрастал, различные группы специалистов делились разными техническими особенностями, необходимыми для достижения лучших результатов [8,9]. Кроме того, появилась модификация ранее описанной методики, стали использовать мини-ПНЛТ при ЭКИРХ (мини-ЭКИРХ) [10].

Больше всего вопросов и споров вызывает положение пациента на операционном столе. Существует два основных положения пациента при ЭКИРХ: позиция Valdivia и модифицированная Valdivia Galdakao, которая применяется с 2006 г. Данное положение является промежуточной дорсальной позицией с растяжением гомолатеральной нижней конечности и подгибанием контралатеральной нижней конечности, оно исключает перерастяжение и гиперфлексию мышц; позиция предпочтительна для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако появились исследования, в которых продемонстрировано применение ЭКИРХ в положение пациента лежа на животе с разведенными ногами [11].

Цель данного исследования – изучить эффективность и безопасность эндоскопической комбинированной интратренальной хирургии с оценкой таких показателей как отсутствие конкрементов и число осложнений.

Материал и методы

Перспективно были изучены больные с кораллоподобными конкрементами почек, которым с 2019 по 2024 гг. была проведена ЭКИРХ. В исследование были включены 84 пациента и разделены на группы в соответствии с класси-

фикацией коралловидного нефролитиаза, разработанной в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина. I группа – больные с частичными коралловидными конкрементами (КК), их основная масса занимала лоханку и имели небольшие отроги в чашечках почки. II группа больные с частичными КК, занимающими лоханку или ее часть и 1 чашечку почки (менее 60% объема ЧЛС). III группа больные с частичными КК, занимающими лоханку и не менее 2-х чашечек (60-80% объема ЧЛС). IV группа больные с полными КК, занимающими всю ЧЛС почек или более 80% ее объема. В I группу вошли 8 пациентов, во II группу – 14 пациентов, в III группу – 32 пациента, в IV группу – 30 пациентов.

Между группами сравнительно изучали пол, возраст, индекс массы тела, предоперационный и послеоперационный показатель гемоглобина; оценивали размер и плотность конкрементов по данным МСКТ в нативном виде и с контрастным усилением; количество и виды хирургических вмешательств, количество перкутанных доступов, продолжительность операции, время нахождения в больнице, осложнения. Обязательным было бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к расширенному спектру антибиотиков. Согласно рекомендациям ЕАУ, при отсутствии роста микрофлоры в посевах мочи при выполнении РИРХ или ПНЛТ рекомендовано однократное введение антибактериального препарата. Однако с целью снижения развития фебрильной лихорадки, инфекционных осложнений, риска развития сепсиса рекомендована периоперационная антибиотикотерапия. При отсутствии роста микрофлоры проводилась антибиотикотерапия за день до, во время и 1-2 дня после операции в соответствии с протоколами ЕАУ. Препаратами выборы были цефалоспорины третьего поколения и защищенные пенициллины. При выявлении роста микрофлоры антибактериальный препарат назначался за 1-2

дня до операции, во время и на 2-3-й дни после операции согласно чувствительности микробного агента к антибактериальным препаратам и титра его роста. Размер конкремента определялся путем измерения наибольшего диаметра по данным МСКТ; в случае наличия множественных камней – как сумма наибольших диаметров каждого конкремента. Площадь поверхности конкремента оценивалась по формуле, описанной Н.Г. Tiselius и соавт. (2003) (длина×ширина×3,14×0,25) [12]. Престентирование мочеточников было выполнено всем пациентам, а также все пациенты за 5-7 дней до операции начинали принимать α -адреноблокаторы. Целью престентирования были пассивная дилатация мочеточника и успех установки мочеточникового кожуха. Двум пациентам группы III с аномалией развития мочевыделительной системы (неполное удвоение почки) потребовалось 2 перкутанных доступа. Необходимость в дополнительных перкутанных доступах возникала ввиду невозможности отклонения гибкого эндоскопа и доступа его в чашечки, расположенных под острым углом, а также по причине узости шеек чашечек, высокого расположения лоханочно-мочеточникового сегмента, недоступности нижней чашечки и недостаточного пространства для работы в лоханке.

Зачастую приходилось сталкиваться с осложнениями коралловидного нефролитиаза. Пациенту из IV группы с коралловидным конкрементом правой почки и с очагом деструкции этой же почки (рис. 1) требовались предварительное дренирование правой почки (при бактериологическом исследовании отделяемого абсцесса получена *Pseudomonas aeruginosa* 10^7 КОЕ/мл) и активная антибактериальная терапия с последующим выполнением ЭКИРХ через месяц. У 3-х пациентов при престентировании была получена инфицированная моча, что потребовало дополнительной антибактериальной терапии и отсрочки операции на 2 недели.



Рис. 1. МСКТ – сканы с 3D реконструкцией органов брюшинного пространства пациента с коралловидным конкрементом правой почки (указан синей стрелкой), очагом деструкции правой почки (указан красной стрелкой) и мочеточниковым стентом справа

Техника операции. Все оперативные вмешательства проводились под спинномозговой анестезией. Пациенты были размещены на операционном столе лежа на спине в позиции Valdivia, модифицированной Galdakao. Операции выполнялись двумя опытными врачами-урологами. Первым этапом осуществлялась диагностическая уретроцистоскопия (начало операции). В ЧЛС устанавливалась гидрофильная струна-проводник типа Sensor или Zebra, по которой в мочеточник проводился уретероскоп с диаметром дистального конца 6 Ch, выполнялась ретроградная уретеропиелография. При наличии конкремента по ходу мочеточника выполнялась его контактная лазерная уретеролитотрипсия.

По струне-проводнику в лоханку проводился уретероскоп для оценки состояния мочеточника. Далее, в зависимости от визуальной оценки диаметра мочеточника, устанавливался мочеточниковый кожух с гидрофильным покрытием диаметром 10/12 Fr или 12/14 Fr, длиной 36 см для женщин и 46 см для мужчин. Страховая струна при выполнении гибкой уретерореноскопии не использовалась. Гибкий одноразовый уретерореноскоп проводили до лоханки.

Выполнялся осмотр ЧЛС, если этого позволяли размер и локализация конкрементов. Через уретерореноскоп проводилось лазерное волокно 270 мкм, подключенное к гольмиевому лазеру (частота 18 Гц, мощность 1200 мДж). Если литотрипсия выполнялась в верхней или средней чашечках и не требовалась выраженная флексия, то использовалось волокно 360 мкм, а при литотрипсии в лоханке и верхней чашечке – 600 мкм (частота 18 Гц, мощность 1800 мДж). Первоначально осуществлялась лазерная литотрипсия конкрементов до фрагментов размерами 1-2 мм, расположенных в чашечке, через которую будет выполнен перкутанный доступ. Под ультразвуковым наблюдением и эндовидеоконтролем пунктировалась чашечка почки, в ЧЛС устанавливалась струна-проводник (рис. 2а), последовательно бужировался нефростомический ход с установкой трубки по типу Amplatz 18 Fr или 26 Fr, в зависимости от диаметра используемого нефроскопа. Бужирование проводилось под Endovision-контролем, что снижало риск развития кровотечения и потребность в Rg-контроле. В лоханку проводился нефроскоп (рис. 2б). При проведении перкутанной нефролитотрипсии использовался тулиевый лазер, а также контактный литотриптер с непрерывным ультразвуковым воздействием с частотой 21000 Гц и переменной подачей низкочастотной механической энергии 300 Гц на конкремент.



Рис. 2. Ход операции. Флюороскопические изображения: (а) пункция и проведение струны в чашечку правой почки; (б) касание нефроскопа и гибкого уретерореноскопа

Наличие вакуумной аспирации в данном литотрипторе позволяет непрерывно удалять мелкие конкременты и пыль, что улучшает видимость и снижает время оперативного вмешательства. Для дислокации конкрементов или их фрагментов при РИРХ использовались литоэкстракторы по типу Escape или Dacota. Одновременно проводимые антеградная и ретроградная пассивная ирригации улучшали эндоскопическую видимость и снижали риск развития инфекционных осложнений. Также использовалась ручная ирригация жидкости с помощью Single Action Pumping System Continuous Flow (Италия). Ручная помпа отличается легким управлением ирригационным потоком, однако применять ее необходимо с осторожностью во избежание создания высокого давления в ЧЛС, пиеловенозного рефлюкса и развития инфекционных осложнений. По завершении литотрипсии выполнен повторный осмотр ЧЛС при помощи нефроскопа и гибкого уретерореноскопа с целью поиска фрагментов. Удаление мочеточникового кожуха осуществлялось под визуальным контролем с целью оценки состояния мочеточника. Заключительным этапом устанавливался мочеточниковый стент 6-7 Fr – 28-30 см и нефростомический дренаж 14-16 Fr, в мочевой пузырь – уретральный катетер 16 Fr или 18 Fr (конец операции). В первые сутки после операции выполнено контрольное УЗИ и на вторые сутки КТ мочевыделительной системы в нативном виде по низкодозному протоколу с целью выявления резидуальных конкрементов. При необходимости пациентам III и IV групп контрольное КТ выполнялось через 1 и 3 месяца с момента операции. В первые сутки выполнялась оценка уровня гемоглобина крови. На 2-е или 3-и сутки после операции удалялся нефростомический дренаж, на 3-и или 4-е сутки – уретральный катетер. На 10-14-е сутки с момента операции удалялся мочеточниковый стент. Показатель stone-free оценивался нами как наличие фрагментов размерами ≤ 2 мм. 3D-реконструкция КТ пациента с коралловидным конкрементом правой почки

(группа IV) и конкрементом правого мочеточника до и после ЭКИРХ представлена на рис. 3, с коралловидным конкрементом правой почки (группа III) – на рис. 4.

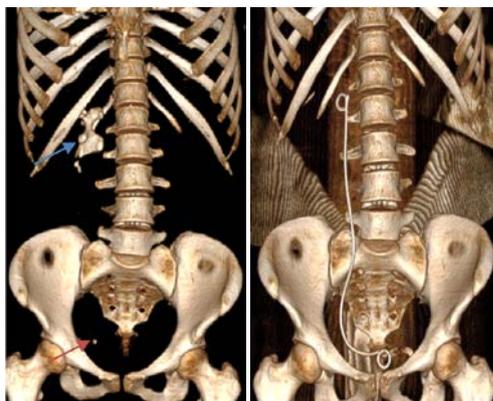


Рис. 3. 3-D реконструкция МСКТ у пациента с коралловидным конкрементом (указан синей стрелкой) правой почки и конкрементом нижней трети правого мочеточника (указан красной стрелкой) до и на 2-е сутки после ЭКИРХ

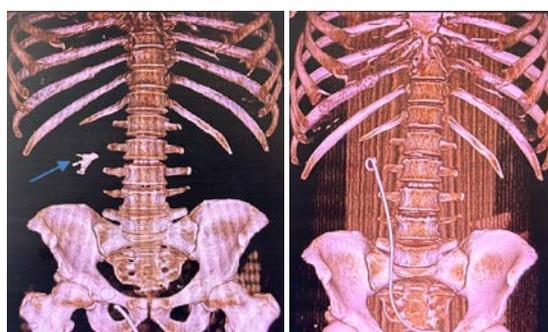


Рис. 4. 3-D реконструкция МСКТ пациента с коралловидным конкрементом (указан синей стрелкой) правой почки до и на 2-е сутки после ЭКИРХ

Результаты

У 70 пациентов конкременты были успешно удалены за одну операцию и достигнут эффект SFR, однако 6-ти пациентам из III группы и 8-ми больным из IV группы выполнялись повторные эндоскопические вмешательства (ПНЛТ или РИРХ). В 4-х случаях в III группе и в 6-ти случаях в IV группе потребовалось создание дополнительного перкутанного доступа. Статус «без конкрементов» и общая частота осложнений у пациентов всех групп составили 83,3% и 38,1% соответственно. Осложнения возникли у 24 из 84 пациентов (28,6%): лихорадка, болевой синдром, макрогематурия. 3-м (9,4%) пациентам из группы III и 4-м (13,3%) пациентам из группы IV потребовалась коррекция антибактериальной терапии ввиду развития острого пиелонефрита. У 1-го (3,3%) пациента из группы IV развился сепсис, потребовалась интенсивная терапия в условиях отделения реанимации. Клинически значимых кровотечений, требующих переливания крови, отмечено не было. Среднее время пребывания в больнице составило $8,25 \pm 1,75$ койко/дней. Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 12. Проверку данных на нормальное распределение производили с помощью теста Шапиро–Уилка. При этом по количественным признакам проверяли выражения $M \pm SD$ типа $8,25 \pm 1,75$. Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица

Интраоперационные и послеоперационные результаты и осложнения эндоскопической комбинированной интратанальной хирургии

Показатель	Группы пациентов			
	I	II	III	IV
Возраст, лет	55±6	54±7	50±12	57 + 9
Пол, м/ж	5/3	5/9	18/14	14/16
Индекс массы тела, кг/м ²	31,4±7,2	29,6±5,4	30,3±4,8	28,9±4,3
Сторона правая/левая (количество)	4/4	8/6	18/14	13/17
Площадь конкремента, мм ²	235,3±34,5	426,3±28,6	623,4±67,8	835,6±98,4
Время операции, мин	40,4±5,2	52,2±8,5	88,5±12,3	112±13,8
Время пребывания в стационаре, койко/день	6±1	7±1	9±2	11±3
Показатель отсутствия конкрементов, %	100	100	81,25	73,3
Уровень гемоглобина до/после операции, г/л	142/133	143/134	138/129	136/125
Количество перкутанных доступов к почке	1	1	2 в 4 случаях	2 в 6 случаях
Количество повторных эндоскопических вмешательств	0	0	6	8
Средняя плотность конкрементов (Hounsfield unit)	914±358	947±386	1032±364	954±388
Осложнения по классификации Clavien-Dindo, %	25	28,6	40,65	43,3
I класс по классификации Clavien-Dindo, %	25	28,6	31,25	26,7
II класс по классификации Clavien-Dindo, %	0	0	9,4	13,3
III класс по классификации Clavien-Dindo и выше, %	0	0	0	3,3

Обсуждение

ЭКИРХ с момента применения в 2008 году до последнего десятилетия не пользовалась популярностью. На данный момент прослеживается увеличение количества публикаций по данной теме. ЭКИРХ была внесена в различные иностранные руководства как достойная альтернатива стандартной ПНЛТ [13]. Положение

Valdivia в модификации Galdakao представляет собой позицию, позволяющую выполнять одновременный антеградный и ретроградный доступы к почке, что значительно сокращает время операции [14]. Отсутствует компрессия на грудную клетку и брюшную полость (особенно важно для пациентов с ожирением). Этот фактор облегчает работу врачам-анестезиологам.

Данная позиция является эргономичной и удобной для одновременной работы двух врачей-урологов и операционной сестры [15]. Для ЭКИРХ показатель отсутствия камней (SFR), по данным исследований, в большинстве случаев составил более 80% [16,17].

Критерии отсутствия конкрементов по-разному интерпретируются различными авторами. Например, в трех исследованиях соответствуют размерам – фрагментов <4 мм [18–20], в другом <5 мм [21], в третьем <2 мм [22], также есть авторы, которые говорят о полном отсутствии фрагментов [9]. Диапазон осложнений, согласно классификации Clavien-Dindo, составил 5,8–44% и коррелировал с размерами конкрементов и временем операции [20]. Большинство осложнений были I и II степеней [19], редко – III степени [23], единичные – IV степени. Осложнения V степени отсутствовали. Частота фебрильной лихорадки и синдрома системной воспалительной реакции с возможным переходом в уросепсис варьировала от 3 до 40% [8,23]. Одни авторы проводили ЭКИРХ в 100% случаев через перкутанный доступ, что исключало необходимость в многопортовой методике [9,21], другие же использовали дополнительный доступ, но лишь в 1,6–10% случаев [7,23]. Время проведения ЭКИРХ зачастую короче, чем стандартной ПНЛТ [24]. Если конкремент находится в обтурированной чашечке, то при помощи гибкой эндоскопии возможно осуществить к нему доступ лазерной инцизией.

ЭКИРХ позволяет снизить потребность в повторных операциях и является универсальной процедурой для полного избавления пациента даже от сложных и крупных конкрементов [25]. Контрольная КТ выполнялась в различ-

ные сроки после операции от 1–2 дней [22], 4–х недель [18] и даже 12 недель [20]. Рекомендуемый временной интервал в соответствии с текущими рекомендациями EAU составляет 4 недели [5]. Чернышев и соавт., проведя обзор отечественной и зарубежной литературы, пришли к выводу, что ЭКИРХ при высокой нагрузке камнями в ЧЛС открывает новые перспективы сокращения продолжительности вмешательства и минимизации риска развития серьезных осложнений [26]. Полученные нами показатели в результате исследования соответствуют общемировым данным.

Выводы

Эндоскопическая комбинированная интрауретральная хирургия как обновленная, полная, универсальная версия перкутанной нефролитотрипсии, заняла лидирующие позиции в эндоурологии и может считаться новым «золотым стандартом» лечения пациентов с коралловидным нефролитиазом. ЭКИРХ позволяет адаптировать операцию под конкретного пациента с учетом размеров и локализации конкрементов, анатомии мочевыделительной системы. Она позволяет получить доступ ко всем чашечкам с помощью гибких инструментов, минимизирует травму почки.

Данная процедура позволяет оптимизировать эффективность и безопасность ПНЛТ. В результате снижается уровень осложнений, более быстро проходит этап восстановления пациента по сравнению с традиционными подходами. Представленный метод имеет высокий профиль безопасности и эффективности. Комбинированная хирургия может уменьшить долгосрочный рецидив камнеобразования, так как в большинстве случаев достигается долгосрочный эффект stone – free rate.

Сведения об авторах статьи:

Сергеев Владимир Витальевич – к.м.н., зав. отделением урологии 1 ГБУЗ ККБ № 2, докторант ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2. E-mail: Sergeev_vladimir888@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Медведев Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; зам. главного врача по урологии, руководитель краевого уронефрологического центра НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского. Адрес: 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.

Чурбаков Василий Вячеславович – врач-уролог отделения урологии 1 ГБУЗ ККБ № 2. Адрес: 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2.

Палагута Георгий Александрович – врач-уролог урологического отделения № 1 НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350086, г. Краснодар, ул. 1 мая, 167.

Габриэль Сергей Александрович – д.м.н., гл. врач ГБУЗ ККБ № 2; профессор кафедры хирургии 3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States / Scales CD Jr [et al.] // Eur Urol. – 2012. – Vol. 62, №1. – P. 160–165
2. Rieu, P. Lithiasis d'infection / P. Rieu // Ann Urol (Paris). – 2005; – Vol.39, № 1. – P. 16–29.
3. Staghorn calculi--long-term results of management / S. Koga [et al.] // Br J Urol. – 1991. – Vol. 68, № 2. – P. 122–124.
4. Deane LA, Clayman RV. Advances in percutaneous nephrostolithotomy. Urol Clin North Am. – 2007. – Vol. 34, № 3. – P. 383–395.
5. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. – 2024. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
6. Geraghty, R.M Best practice in interventional management of urolithiasis: an update from the European Association of Urology guidelines panel for urolithiasis 2022 / R.M. Geraghty [et al.] // Eur Urol Focus. – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 199–208.

7. Scoffone, C.M. Endoscopic combined intrarenal surgery in Galdakao-modified supine Valdivia position: a new standard for percutaneous nephrolithotomy? C.M. Scoffone [et al.] // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 54, № 6. – P. 1393–1403.
8. Cracco, C.M. Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) - tips and tricks to improve outcomes: a systematic review / C.M. Cracco, C.M. Scoffone // *Turk J Urol.* – 2020. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. S46–S57.
9. Endoscopic combined intrarenal surgery for large calculi: simultaneous use of flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy overcomes the disadvantageous of percutaneous nephrolithotomy monotherapy / S. Hamamoto [et al.] // *J Endourol.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 28–33.
10. A comparative study of endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) in the galdakao-modified supine valdivia (GMSV) position and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for complex nephrolithiasis: a retrospective single-center study / F. Zhao [et al.] // *Urolithiasis.* – 2021. – Vol. 49, № 2. – P. 161–166.
11. Nonpapillary prone endoscopic combined intrarenal surgery: effectiveness, safety and tips, and tricks / Kallidonis P [et al.] // *World J Urol.* – 2022. – Vol. 40, № 12. – P. 3067–3074.
12. Tiselius, H.G. Stone burden in an average Swedish population of stone formers requiring active stone removal: how can the stone size be estimated in the clinical routine? / H.G. Tiselius, A. Andersson // *Eur Urol.* – 2003. – Vol. 43, № 3. – P. 275–281.
13. Current role of endoscopic combined intrarenal surgery in the management of renal stones: a scoping review / Nedbal [et al.] // *Indian J Urol.* – 2023. – Vol. 39, № 4. – P. 274–284.
14. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antero- and retrograde endourological access / G. Ibarluzea [et al.] // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100, № 1. – P. 233–236.
15. Supine percutaneous nephrolithotomy: tips and tricks / S. Proietti [et al.] // *Transl Androl Urol.* – 2019. – Vol. 8, Suppl 4. – P. S381–S388.
16. Rigid-only versus combined rigid and flexible percutaneous nephrolithotomy: a systematic review / C.M. Cracco [et al.] // *Minerva Urol Nefrol.* – 2017. – Vol. 69, № 4. – P. 330–341.
17. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy versus endoscopic combined intrarenal surgery with flexible ureteroscope for partial staghorn calculi: a randomized controlled trial / J. Wen [et al.] // *Int J Surg.* – 2016. – Vol. 28. – P. 22–27.
18. Combined Single-tract of minimally percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy for staghorn calculi in oblique supine lithotomy position / S. Leng [et al.] // *Surg Innov.* – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 22–27.
19. Minimally invasive versus standard endoscopic combined intrarenal surgery for renal stones: a retrospective pilot study analysis / K. Usui [et al.] // *Int Urol Nephrol.* – 2020. – Vol. 52, № 7. – P. 1219–1225.
20. Stone size is a predictor for residual stone and multiple procedures of endoscopic combined intrarenal surgery / S. Yamashita [et al.] // *Scand J Urol.* – 2017. – Vol. 51, № 2. – P. 159–164.
21. A comparative study of percutaneous nephrolithotomy in supine position and endoscopic combined intrarenal surgery with flexible instrument / I. Nuño de la Rosa [et al.] // *Actas Urol Esp.* – 2014. – Vol. 38, № 1. – P. 14–20.
22. Endoscopic combined intrarenal surgery can accurately predict high stone clearance rates on postoperative CT / M. Schulster [et al.] // *Urology.* – 2019. – Vol. 133. – P. 46–49.
23. Risk factors of systemic inflammation response syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery in the modified Valdivia position / T. Tabei [et al.] // *Int J Urol.* – 2016. – 23, № 8. – P. 687–692.
24. The role of ureteroscopy for treatment of staghorn calculi: a systematic review / E.X.Keller [et al.] // *Asian J Urol.* – 2020. – Vol. 7, № 2. – P.110–115.
25. Endoscopic-guided versus fluoroscopic-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis / W. Isac [et al.] // *Urology.* – 2013. – Vol. 81, № 2. – P. 251–256.
26. Чернышев, И. В. Возможности ретроградной интратрениальной хирургии в лечении крупных и коралловидных камней почек / Чернышев И.В., Меринов Д.С., Епишов В.А., Павлов Д.А., Фатихов Р.Р. // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2012. – № 4. – С. 67–73.

REFERENCES

1. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM [et al.] Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160–165. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.052
2. Rieu P. Lithiases d'infection. *Ann Urol (Paris).* 2005;39(1):16–29. (In French). PMID: 15830551. DOI: 10.1016/j.anuro.2005.01.001
3. Koga S, Arakaki Y, Matsuoka M [et al.] Staghorn calculi-long-term results of management. *Br J Urol.* 1991;68(2):122–124. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1991.tb15278.x
4. Deane LA, Clayman RV. Advances in percutaneous nephrostolithotomy. *Urol Clin North Am.* 2007;34(3):383–395. DOI: 10.1016/j.ucl.2007.04.002
5. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology; 2024. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
6. Geraghty RM, Davis NF, Tzelvels L [et al.]. Best practice in interventional management of urolithiasis: an update from the European Association of Urology guidelines panel for urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus.* 2023;9(1):199–208. DOI: 10.1016/j.euf.2022.06.014
7. Scoffone CM, Cracco CM, Cossu M [et al.]. Endoscopic combined intrarenal surgery in Galdakao-modified supine Valdivia position: a new standard for percutaneous nephrolithotomy? *Eur Urol.* 2008;54(6):1393–1403. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.073
8. Cracco CM, Scoffone CM. Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) - tips and tricks to improve outcomes: a systematic review. *Turk J Urol.* 2020;46(Suppl. 1):S46–S57. DOI: 10.5152/tud.2020.20282
9. Hamamoto S, Yasui T, Okada A [et al.]. Endoscopic combined intrarenal surgery for large calculi: simultaneous use of flexible ureteroscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy overcomes the disadvantageous of percutaneous nephrolithotomy monotherapy. *J Endourol.* 2014;28(1):28–33. DOI: 10.1089/end.2013.0361
10. Zhao F, Li J, Tang L, Li C. A comparative study of endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) in the galdakao-modified supine valdivia (GMSV) position and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for complex nephrolithiasis: a retrospective single-center study. *Urolithiasis.* 2021;49(2):161–166. DOI: 10.1007/s00240-020-01207-5
11. Kallidonis P, Tsuruyan A, Faria-Costa G [et al.]. Nonpapillary prone endoscopic combined intrarenal surgery: effectiveness, safety and tips, and tricks. *World J Urol.* 2022;40(12):3067–3074. DOI: 10.1007/s00345-022-04178-x
12. Tiselius HG, Andersson A. Stone burden in an average Swedish population of stone formers requiring active stone removal: how can the stone size be estimated in the clinical routine? *Eur Urol.* 2003;43(3):275–281. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00006-x
13. Nedbal C, Jahrreiss V, Cerrato C [et al.]. Current role of endoscopic combined intrarenal surgery in the management of renal stones: a scoping review. *Indian J Urol.* 2023;39(4):274–284. DOI: 10.4103/iju.iju_249_23
14. Ibarluzea G, Scoffone CM, Cracco CM [et al.]. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antero- and retrograde endourological access. *BJU Int.* 2007;100(1):233–236. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2007.06960.x
15. Proietti S, Rodríguez-Socarrás ME, Eisner B [et al.]. Supine percutaneous nephrolithotomy: tips and tricks. *Transl Androl Urol.* 2019;8(Suppl 4):S381–S388. DOI: 10.21037/tau.2019.07.09
16. Cracco CM, Knoll T, Liatsikos EN [et al.]. Rigid-only versus combined rigid and flexible percutaneous nephrolithotomy: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol.* 2017;69(4):330–341. DOI: 10.23736/S0393-2249.17.02841-7
17. Wen J, Xu G, Du C, Wang B. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy versus endoscopic combined intrarenal surgery with flexible ureteroscope for partial staghorn calculi: a randomized controlled trial. *Int J Surg.* 2016;28:22–27. DOI: 10.1016/j.ijso.2016.02.056

18. Leng S, Xie D, Zhong Y, Huang M. Combined Single-tract of minimally percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy for staghorn calculi in oblique supine lithotomy position. *Surg Innov.* 2018;25(1):22–27. DOI: 10.1177/1553350617741023
19. Usui K, Komeya M, Taguri M [et al.]. Minimally invasive versus standard endoscopic combined intrarenal surgery for renal stones: a retrospective pilot study analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(7):1219–1225. DOI: 10.1007/s11255-020-02433-x
20. Yamashita S, Kohjimoto Y, Iba A, [et al.]. Stone size is a predictor for residual stone and multiple procedures of endoscopic combined intrarenal surgery. *Scand J Urol.* 2017;51(2):159–164. DOI: 10.1080/21681805.2017.1284897
21. Nuño de la Rosa I, Palmero JL, Miralles J [et al.]. A comparative study of percutaneous nephrolithotomy in supine position and endoscopic combined intrarenal surgery with flexible instrument. *Actas Urol Esp.* 2014;38(1):14–20. DOI: 10.1016/j.acuro.2013.06.002
22. Schulster M, Small AC, Silva MV [et al.]. Endoscopic combined intrarenal surgery can accurately predict high stone clearance rates on postoperative CT. *Urology.* 2019;133:46–49. DOI: 10.1016/j.urology.2019.08.026
23. Tabei T, Ito H, Usui K [et al.]. Risk factors of systemic inflammation response syndrome after endoscopic combined intrarenal surgery in the modified Valdivia position. *Int J Urol.* 2016;23(8):687–692. DOI: 10.1111/iju.13124
24. Keller EX, De Coninck V, Doizi S [et al.]. The role of ureteroscopy for treatment of staghorn calculi: a systematic review. *Asian J Urol.* 2020;7(2):110–115. DOI: 10.1016/j.ajur.2019.10.012
25. Isac W, Rizkala E, Liu X [et al.]. Endoscopic-guided versus fluoroscopic-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis. *Urology.* 2013;81(2):251–256. DOI: 10.1016/j.urology.2012.10.004
26. Chernyshev IV, Merinov DS, Epishov VA [et al.]. Retrograde intrarenal surgery for treatment of large and staghorn kidney stones. *Experimental and clinical urology.* 2012;(4):67-73.

УДК 616.65-002:617-089.87

© Коллектив авторов, 2025

В.Г. Собенин^{1,2}, А.С. Суриков³, А.В. Зырянов⁴, А.В. Лыков^{1,2},
А.В. Пономарев^{1,2}, М.А. Сальников^{1,2}, А.П. Панин¹, В.В. Бажина⁵
**НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ВЕЗИКО-УРЕТРАЛЬНОГО
АНАСТОМОЗА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ.
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИХ ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

¹АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр
«Медицинский город», г. Тюмень

³ГБУ «Курганский областной онкологический диспансер», г. Курган

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Екатеринбург

⁵ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Тюмень

Цель. Определение независимых прогностических факторов риска несостоятельности везико-уретрального анастомоза (ВУА) и разработка предсказательной модели ее возникновения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ периоперационных показателей у пациентов с верифицированным раком предстательной железы, прооперированных эндовидеохирургическим способом в отделении онкологии МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень) в период с 2020 по 2021 годы. Техника операции включала антеградную радикальную простатэктомию с приоритетным сохранением наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря и наложением непрерывного анастомоза. На 7-е сутки после операции всем пациентам выполнялась цистография. Распространение контрастного вещества за пределы мочевого пузыря и уретры определялось как несостоятельность ВУА. Для выявления прогностических факторов применен многомерный логистический регрессионный анализ.

Результаты. Изучено 315 медицинских карт пациентов. Несостоятельность ВУА была зафиксирована у 42 (13,3%) пациентов. Длительность дренирования мочевого пузыря у данных пациентов составила в среднем 15 дней против 7. Во всех случаях зона дефекта анастомоза включала заднюю полуокружность. Независимую связь с несостоятельностью ВУА показали: индекс массы тела (ОШ=1,083; 95% ДИ 1,005-1,167), объем предстательной железы (ОШ=1,025; 95% ДИ 1,009-1,042), внутрипузырная протрузия более 10 мм (ОШ=3,908; 95% ДИ 1,206-12,660) и доля позитивных столбиков с аденокарциномой (ОШ=1,026; 95% ДИ 1,010-1,043). Полученные данные были использованы для разработки прогностической модели. Общая процентная доля правильных ответов модели составила 89,8%. Площадь под кривой ROC-анализа составила 0,790 (0,703-0,876). Проведена валидация предлагаемой модели на независимой выборке из 86 человек.

Заключение. Индекс массы тела, объем предстательной железы, внутрипузырная протрузия более 10 мм и доля позитивных столбиков с аденокарциномой являются независимыми факторами, связанными с риском НВУА. Разработанная нами модель может быть использована для прогнозирования и определения индивидуальной тактики ведения пациента.

V.G. Sobenin, A.S. Surikov, A.V. Zyryanov, A.V. Lykov,
A.V. Ponomarev, M.A. Salnikov, A.P. Panin, V.V. Bazhina
**VESICO-URETHRAL ANASTOMOTIC LEAKAGE AFTER RADICAL
PROSTATECTOMY. PROGNOSTIC FACTORS AND PRACTICAL APPLICATION**

Objective. To determine independent prognostic risk factors for vesicoureteral anastomotic urinary leakage (AUL) and to develop a predictive model.

Material and methods. A retrospective analysis of perioperative parameters was performed in patients with prostate cancer who underwent endovideosurgical radical prostatectomy in the oncology department MH «Neftyanik» in Tyumen from 2020 to 2021. Surgical technique consisted of antegrade radical prostatectomy with priority preservation of sphincter and neck of the bladder and continuous anastomosis. All patients underwent cystography on the 7th day after surgery. Presence of contrast aside from the blad-

der and urethra was determined as vesicoureteral anastomotic urinary leakage. Multivariate logistic regression analysis was used to identify prognostic factors.

Results. A total of 315 patient medical records were reviewed. AUL was recorded in 42 (13.3%) patients. The average duration of bladder drainage in these patients was 15 days versus 7. In all cases, the anastomotic defect zone included the posterior semicircle. An independent association with AUL was demonstrated by: body mass index (OR=1.083; 95% CI 1.005-1.167), prostate volume (OR=1.025; 95% CI 1.009-1.042), intravesical protrusion of more than 10 mm (OR=3.908; 95% CI 1.206-12.660) and the proportion of positive columns with adenocarcinoma (OR=1.026; 95% CI 1.010-1.043). The obtained data were used to develop a prognostic model. The overall percentage of correct answers of the model was 89.8%. The area under the ROC analysis curve was 0.790 (0.703-0.876). Validation was performed on an independent sample of 86 people.

Conclusion. Body mass index, prostate volume, intravesical protrusion more than 10 mm and the proportion of positive columns with adenocarcinoma are independent factors associated with the risk of AUL. The model we developed can be used to predict and determine individual patient management tactics.

Key words: radical prostatectomy, prostate cancer, anastomotic leak, prognosis, prognostic model.

Рак предстательной железы (РПЖ) – распространённое заболевание, наблюдающееся у значительного числа мужчин во всем мире [1]. Основным методом лечения локализованного рака предстательной железы является радикальная простатэктомия, которая в последние годы все чаще выполняется эндовидеохирургическим (робот-ассистированным или лапароскопическим) способом [2]. Использование видеотехнологии и небольших инструментов позволяет улучшить результаты лечения и снизить частоту осложнений, но не исключает их возникновения полностью [3].

Одним из наиболее частых осложнений радикальной простатэктомии (РПЭ) после недержания мочи и эректильной дисфункции является несостоятельность везикулоуретрального анастомоза (ВУА) [4]. В современных условиях частота развития несостоятельности ВУА после РПЭ широко варьирует и может достигать 14,5-31%, даже при использовании робот-ассистированных хирургических систем [5-7].

Несостоятельность ВУА классически определяется при затекании контрастного вещества в окружающие ткани при выполнении ретроградной цистографии через 7 суток после операции [8]. Большинство дефектов анастомоза локализируются по задней полуокружности или затрагивают её, что связано с ограниченной мобильностью задней стенки мочевого пузыря, повышенным натяжением и техническими сложностями при наложении швов в данной зоне [9].

Несостоятельность ВУА удлиняет сроки госпитализации и ухудшает качество жизни пациентов, нередко требует инвазивных процедур, повышает риск развития стриктур анастомоза и недержания мочи, а также отодвигает сроки наступления дополнительного лечения [9-11].

В немногочисленных опубликованных работах сообщается о связи с вероятностью развития НВУА таких факторов, как: клинические данные пациента, характеристики опухоли, предшествующие вмешательства, опыт хирурга и особенности техники формирования анастомоза [6,7,12-14]. В представленных исследова-

ниях как правило рассматриваются ограниченное количество прогностических факторов. Выводы данных работ разнятся, иногда противоречат друг другу, а полученные результаты не имеют большой практической пользы.

Цель нашего исследования – рассмотреть максимально возможное число клинических переменных, которые могли быть ассоциированы с риском развития несостоятельности ВУА, а также определить независимые прогностические факторы риска несостоятельности ВУА и разработать предсказательную модель для прогнозирования данного осложнения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ периоперационных показателей у пациентов с верифицированным РПЖ, прооперированных эндовидеохирургическим (робот-ассистированным (РАРПЭ) или лапароскопическим (ЛРПЭ)) способом в отделении онкологии МСЧ «Нефтяник» (г. Тюмень) в период с 2020 по 2021 годы.

Пациенты проходили стандартное обследование грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также по показаниям скintiграфию костей скелета. Клиническую стадию, объем и анатомическое строение предстательной железы оценивали по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), при ее отсутствии – по данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Все хирурги, участвовавшие в исследовании, занимались оперативным лечением РПЖ более 6 лет и имели опыт выполнения более 100 открытых радикальных простатэктомий. Количество выполненных ими эндовидеохирургических РПЭ различалось, и как пороговые значения нами выбраны 50, 100 и 400 выполненных операций. Техника операции включала антеградную простатэктомию с приоритетным сохранением наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря, а также наложением непрерывного ВУА. При наличии внутрипузырной доли и невозможности сохранения шейки мочевого пузыря проводилось уменьшение ее калибра. На усмотрение хирурга выполнялось заднее укрепление Rocco stitch (со-

поставление фрагментов фасции Денонвилле под уретрой и в области ее рассечения под семенными пузырьками). После завершения формирования ВУА герметичность проверялась посредством наполнения мочевого пузыря 100-150 мл раствора натрия хлорида. При необходимости накладывались дополнительные швы.

На 7-е сутки после операции всем пациентам выполнялась цистография с наполнением мочевого пузыря 100-150 мл рентгеноконтрастного раствора и принималось решение об удалении уретрального катетера. Распространение контрастного вещества за пределы мочевого пузыря и уретры определялось как несостоятельность ВУА, и дренирование мочевыводящих путей продолжалось с повторением контрольных исследований.

Инфильтрация парапростатических тканей оценивалась согласно протоколу операции, в том случае, когда хирург отмечал отсутствие анатомических слоев и необычную плотность тканей, окружающих предстательную железу. Послеоперационная гематома диагностировалась с помощью ТРУЗИ при изменении контура мочевого пузыря по данным цистографии или длительной гематурии. Рутинный послеоперационный ТРУЗИ-осмотр не проводился. Степень удержания мочи оценивалась на основании опроса и сообщаемого результата прокладочного теста. Потребность в одной прокладке в течение суток трактовалась как удержание мочи.

Пациенты, перенесшие ранее лучевую терапию, трансуретральную резекцию предстательной железы, не достигшие герметичного анастомоза во время операции, были исключены из анализа.

Статистический анализ. Обработка полученных данных производилась с использованием пакета программ SPSS Statistics v23 (IBM, USA). Для оценки нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для описания количественных переменных использована медиана и интерквартильный размах (Q25; Q75). Оценка значимости различий проведена с использованием методов непараметрической статистики. Номинальные переменные сравнивались с использованием Хи-квадрата Пирсона, в случае минимального ожидаемого числа явлений менее 10 - точного критерия Фишера. Проведены одномерный и многомерный регрессионные анализы. Для исключения мультиколлинеарности перед включением в регрессионную модель выполнялся попарный корреляционный анализ по методу Тау-б Кендала с отбором переменных, имеющих коэффициент корреляции не более 0,5. Использован метод бинарной логистической регрессии с пошаговым обратным исключением по статистике Вальда. Значимость оценивалась при уровне менее 0,05. Для оценки качества модели применены критерий согласия Хосмера-Лемешева, метод бутстреп, ROC-анализ и индекс Юдена. Проведена валидация модели на независимой выборке пациентов.

Результаты

Критериям включения и исключения соответствовали 315 медицинских карт пациентов. Периоперационные характеристики пациентов и особенности хирургического вмешательства представлены в табл. 1.

Таблица 1

Периоперационные характеристики пациентов и вмешательства

Параметр	Количество пациентов			P
	Все (n=315)	Без НВУА (n=273)	С НВУА (n=42)	
1	2	3	4	5
Возраст, лет	63,6 (60,4; 67,3)	63,6 (60,5; 67,3)	63,8 (59,2; 66,6)	0,617
ИМТ, кг/м ²	27,3 (24,8; 30,9)	27,1 (24,7; 30,2)	29,4 (25,3; 34,6)	0,005
Класс ASA 3, n (%)	214 (67,9%)	185 (67,8%)	29 (69%)	0,869
Сахарный диабет, n (%)	41 (13%)	36 (13,2%)	5 (11,9%)	1,0
ИБС, n (%)	49 (15,6%)	37 (13,6%)	12 (28,6%)	0,02
Объем предстательной железы, см ³	42 (33; 59,6)	41 (32; 57)	57,9 (40,4; 77,3)	<0,001
ООМ более 100 мл, n (%)	10 (3,2%)	6 (2,2%)	4 (9,5%)	0,032
Цистостома, n (%)	11 (3,5%)	6 (2,2%)	5 (11,9%)	0,008
Внутрипузырная протрузия более 10 мм, n (%)	27 (8,6%)	15 (5,5%)	12 (28,6%)	<0,001
ПСА, нг/мл	9,5 (7; 15,7)	9,3 (6,9; 14,6)	13,6 (7,6; 20,9)	0,01
Более 2х биопсий в анамнезе, n (%)	51 (16,2%)	40 (14,7%)	11 (26,2%)	0,071
ISUP Grade ≥ 4, n (%)	38 (12,1%)	28 (10,3%)	10 (23,8%)	0,02
Доля позитивных столбиков, %	33,3 (16,7; 50)	33,3 (16,6; 50)	49,1 (24,8; 68,8)	0,002
Периваскулярный рост в биоптатах, n (%)	114 (36,2%)	95 (34,8%)	19 (45,2%)	0,19
Стадия сТЗ, n (%)	36 (11,4%)	27 (9,9%)	9 (21,4%)	0,038
Неблагоприятный прогноз по D'Amico, n (%)	146 (46,3%)	119 (43,6%)	27 (64,3%)	0,012
ЛРПЭ против РАРПЭ, n (%)	125 (39,7%)	103 (37,7%)	22 (52,4%)	0,071
Начало операции после 13:00, n (%)	81 (25,7%)	68 (24,8%)	13 (30,9%)	0,405
Опыт хирурга более 50 операций, n (%)	275 (87,3%)	244 (89,4%)	31 (73,8%)	0,01
Более 100 операций, n (%)	243 (77,1%)	215 (78,8%)	28 (66,7%)	0,112
Более 400 операций, n (%)	147 (46,7%)	125 (45,8%)	22 (52,4%)	0,425
ГЛАЭ, n (%)	190 (60,3%)	160 (58,6%)	30 (71,4%)	0,114

1	2	3	4	5
Инфильтрация парапростатических тканей, n (%)	20 (6,3%)	13 (4,8%)	7 (16,7%)	0,009
Нервосбережение, n (%)	22 (7%)	20 (7,3%)	2 (4,8%)	0,75
Заднее укрепление Rocco stitch, n (%)	52 (16,5%)	47 (17,2%)	5 (11,9%)	0,505
Нить с одной иглой, n (%)	97 (30,8%)	81 (29,7%)	16 (38,1%)	0,271
Длительность операции, мин	155 (130; 180)	155 (130; 180)	180 (148,8; 211,3)	0,001
Кровопотеря, мл	100 (100; 200)	100 (100; 200)	200 (100; 300)	0,015
Послеоперационная гематома, n (%)	7 (2,2%)	2 (0,7%)	5 (11,9%)	0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; Класс ASA – физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ООМ – остаточный объем мочи; ПСА – простат-специфический антиген; ISUP Grade – классификация Международного общества урологических патологов; ТЛЭ – тазовая лимфаденэктомия; Данные представлены в формате Me (Q25; Q75)

Несостоятельность ВУА была зафиксирована у 42 (13,3%) пациентов и чаще наблюдалась при ЛРПЭ – 22 (17,6%), чем при РАРПЭ – 20 (10,5%). Однако эта разница не была статистически значимой ($p=0,071$). Данным пациентам продолжено уретральное дренирование или выполнено наружное стентирование мочеточников (30,9% случаев). Во всех случаях зона дефекта анастомоза локализовалась по задней полуокружности или затрагивала ее (рис. 1,2).



Рис. 1. Цистограмма в прямой проекции. Стрелкой показан затек контрастного вещества из везико-уретрального анастомоза.

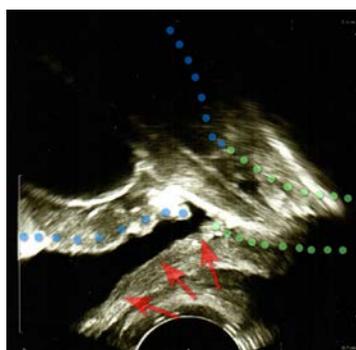


Рис. 2. ТРУЗИ. Сагитальный срез. Зеленым представлен просвет уретры, синим – просвет мочевого пузыря, красным – дефект анастомоза по задней стенке с подпузырной полостью и анэхогенным содержимым

Время до перевода пациента на самостоятельное мочеиспускание в группе с герметичным анастомозом составило 7 (от 6 до 10) дней и значимо отличалось ($p<0,001$) от времени в группе пациентов с несостоятельностью ВУА, которое составило 15 (от 9 до 35) дней. Таким образом, пациентам, перенесшим несостоятельность ВУА требовалось больше времени для восстановления удержания мочи (табл. 2).

Таблица 2

Показатели удержания мочи
через 3, 6 и 12 месяцев после операции

Контрольный осмотр	Без НВУА (n=273)	С НВУА (n=42)	P-значение
3 месяца	196 (71,8%)	17 (40,5%)	<0,001
6 месяцев	219 (80,2%)	30 (71,4%)	0,193
12 месяцев	252 (92,3%)	36 (85,7%)	0,156

Удержание мочи определялось как потребность в 0-1 прокладке в сутки.

У двух (4,8%) пациентов, перенесших НВУА, развилась облитерация анастомоза в течение 3-х месяцев, по поводу чего выполнена лазерная реканализация, которая оказалась неэффективна. Пациенты дренированы цистостомическим катетером. В группе пациентов с нормальной цистограммой у одного (0,4%) пациента, получившего адьювантный курс дистанционной лучевой терапии, верифицирована кольцевидная стриктура в области анастомоза через 15 месяцев от даты операции, которая была ликвидирована с помощью уретротомии.

Для поиска возможных прогностических факторов выполнен одномерный логистический регрессионный анализ с каждой оцененной переменной. Факторы, показавшие значимость в одномерном анализе и имеющие клиническую полезность, были проверены на мультиколлинеарность, перед включением в регрессионную модель. Для отбора переменных использован обратный пошаговый метод с их исключением по статистике Вальда. Результаты анализа представлены в табл. 3. Проведен аналогичный анализ после корректировки базы данных с учетом опыта хирурга. В итоговую регрессионную модель вошли: индекс массы тела (ОШ=1,083; 95% ДИ 1,005-1,167, $p=0,036$), объем предстательной железы (ОШ=1,025; 95% ДИ 1,009-1,042, $p=0,003$), внутрипузырная протрузия более 10 мм (ОШ=3,908; 95% ДИ 1,206-12,660, $p=0,023$) и доля позитивных столбиков с аденокарциномой (ОШ=1,026; 95% ДИ 1,010-1,043, $p=0,001$).

Полученная модель была статистически значимой ($p<0,001$) и в большей степени соответствовала фактическим данным согласно критерию Хосмера-Лемешева ($p=0,370$). После бутстреп-проверки на 1000 выборок все

переменные оказались устойчивыми и сохранили значимость. Общая процентная доля правильных ответов модели составила 89,8%.

Для оценки качества модели проведен ROC-анализ (рис. 3). Площадь под кривой

составила 0,790 (0,703-0,876) при значимости $p < 0,001$. При проведении валидации на независимой выборке 86 человек, площадь под кривой составила 0,768 (0,688-0,848) при значимости $p < 0,001$.

Таблица 3

Результаты одно- и многомерного анализов факторов риска НВУА

Параметр	Одномерный анализ (P-значение)	Многомерный анализ	
		Отношение шансов (95% ДИ)	P
ИМТ, кг/м ²	0,01	1,082 (1,011-1,157)	0,022
ИБС	0,012	-	-
Объем предстательной железы, см ³	<0,001	1,023 (1,008-1,038)	0,002
ООМ более 100 мл	0,012	-	-
Наличие цистостомы	0,001	-	-
Внутрипузырная протрузия > 10 мм	<0,001	3,614 (1,317-9,919)	0,013
ПСА, нг/мл	<0,001	-	-
Доля позитивных столбиков, %	0,003	1,026 (1,012-1,041)	<0,001
Клиническая стадия (cT)	0,012	-	-
Опыт хирурга более 50 операций	0,005	0,226 (0,091-0,564)	0,001
Инфильтрация парапростатических тканей	0,003	-	-
Длительность операции, мин	0,001	-	-

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ООМ – остаточный объем мочи; ПСА – простат-специфический антиген.

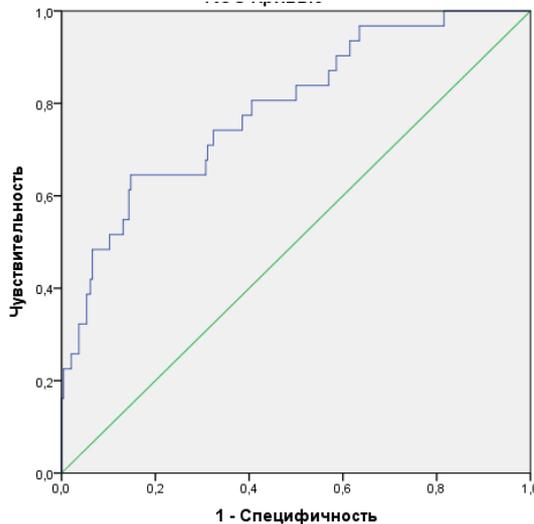


Рис. 3. ROC-анализ полученной прогностической модели

Рассчитываемая вероятность разделена на 3 группы риска НВУА с использованием первой точки отсечения 0,0446602 (точка мак-

симальной чувствительности 96,8%, при специфичности 36,5%) и второй точки на уровне 0,1413048 (согласно индексу Юдена при чувствительности 64,5% и специфичности 85,2%). Частоты несостоятельности ВУА в полученных группах представлены в табл. 4.

Таблица 4

Группы риска и частоты НВУА

Группа риска	НВУА		Всего
	Нет	Есть	
Низкая	89 (98,9%)	1 (1,1%)	90 (100%)
Промежуточная	119 (92,2%)	10 (7,8%)	129 (100%)
Высокая	36 (64,3%)	20 (35,7%)	56 (100%)
Всего	244 (88,7%)	31 (11,3%)	275 (100%)

Частота в группах значимо различалась ($p < 0,001$).

На основании полученного нами регрессионного уравнения была создана номограмма прогнозирования риска НВУА с помощью доступных программных инструментов [15].

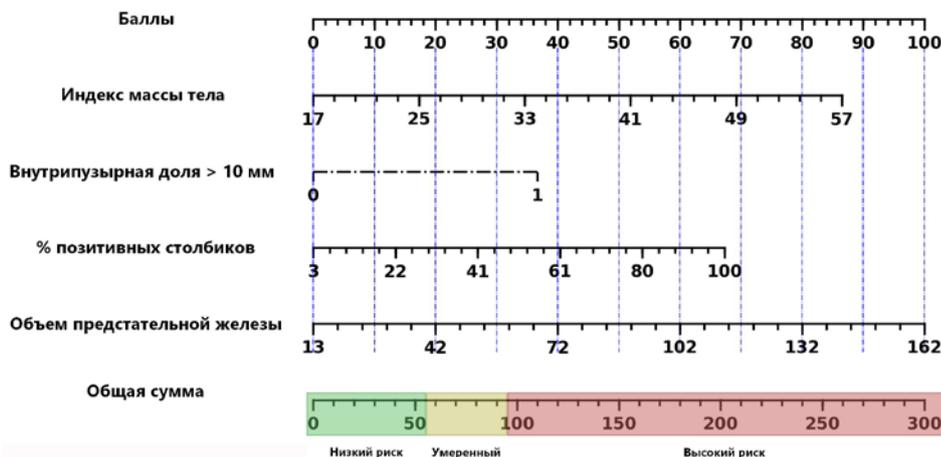


Рис. 4. Графическое представление зависимости вероятности НВУА от значения переменных модели

Обсуждение

Прогностические факторы, которые могут независимо влиять на риск НВУА, были изучены в нескольких предыдущих исследованиях. Luigi Cognio при анализе своей серии радикальный простатэктомий сообщил, что объем предстательной железы, снижение уровня гемоглобина и общего белка на 5-й послеоперационный день независимо связаны с риском развития НВУА [13]. Повышенный риск НВУА при снижении гемоглобина объяснен плохой визуализацией уретры при кровотечении, что снижает качество анастомоза. Увеличение объема простаты вызывает трудности для получения длинной культи уретры, а низкий уровень общего белка может быть причиной медленного или неполного заживления анастомоза. В нашем исследовании уровень общего белка и гемоглобина после операции рутинно не контролировался, а дооперационный уровень белка у всех пациентов был в пределах нормы. Более того, данные маркеры невозможно использовать при оценке риска НВУА до операции. Большой объем предстательной железы, по нашему мнению, также может влиять на протяженность дефекта уретры и повышенное натяжение в анастомозе.

Tillier и соавторы при анализе 1510 прооперированных пациентов сообщили о независимом влиянии объема предстательной железы и наличия симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) на риск НВУА [14]. Наши данные не противоречат этому. Наличие цистостомы, хронической задержки мочи и внутрипузырной доли значимо чаще было ассоциировано с развитием несостоятельности. Однако независимую связь с НВУА показало только наличие внутрипузырной доли. Радикальная простатэктомия у пациентов с внутрипузырным ростом более 10 мм связана с повышенной частотой реконструкции шейки мочевого пузыря, кровопотерей и длительным пребыванием в больнице, поэтому был выбран данный порог размера [16]. Пластика шейки мочевого пузыря, по нашему мнению, требует большего времени для заживления анастомоза. А за счет дефицита тканей сопоставляемые структуры испытывают большее натяжение, чем при формировании прямого уретро-уретрального анастомоза.

В своем мульти-институциональном исследовании как независимые факторы НВУА Kakutani выделил более длительное время операции и более высокое значение ИМТ [12]. Ожирение может ограничивать рабочее пространство при формировании ВУА, ухудшать видимость и снижать мобильность мочевого

пузыря. В отношении длительности операции, авторы предположили, что время, затраченное на операцию, могло быть показателем уровня сложности операции и формирования анастомоза. Интересно, что разный опыт хирургов, соответствующий 20, 40 и 100 операциям, в указанной публикации не оказал влияние на частоту НВУА. В нашем исследовании время операции не являлось фактором риска в многомерном анализе. Из выбранных нами пороговых значений опыта хирурга отметка в 50 операций имела независимое влияние на риск НВУА, вероятно это минимальный порог для достижения плато кривой обучения.

Только интраоперационная несостоятельность была определена как единственный независимый фактор риска НВУА в исследовании Yoichiro Tohi [7]. Все пациенты в исследовании были прооперированы с использованием робот-ассистированной системы с частотой НВУА 14,5% (44 из 302 пациентов). При этом у 5 пациентов с НВУА (11,4%) развился мочево- перитонит, что только подтверждает важность детального анализа факторов риска у данных пациентов. В нашем исследовании пациенты, у которых анастомоз не достиг герметичности во время операции, не были включены в анализ.

В одной из последних работ, многомерный анализ показал независимое влияние уровня креатинина дренажной жидкости и объема предстательной железы на риск НВУА [6]. Однако эти результаты имеют ограниченное применение до операции.

Кроме известных ранее факторов в нашем исследовании были получены новые данные, о которых ранее не сообщалось. На вероятность развития НВУА независимо влияла доля столбиков, пораженных аденокарциномой по данным пункционной биопсии предстательной железы. Это можно объяснить большей травматичностью радикальной простатэктомии при распространенном процессе и ограниченной мобильности тканей (у пациентов с более чем 50% позитивных столбиков была стадия pT3 в 64% и pN1 в 16,7% случаев). Можно также предположить, что количество позитивных столбиков является более объективным показателем распространенности процесса, по сравнению с визуализацией с помощью МРТ.

Интересно, что некоторые переменные, которые по нашему ожиданию и по предыдущим сообщениям должны быть связаны с НВУА, не показали этого. Это такие факторы, как сахарный диабет, нервосберегающая техника, использование нити с одной иглой, ла-

параскопический доступ и выполнение задней реконструкции. Лапароскопическая техника против робот-ассистированной была значимым предиктором НВУА только при одномерном анализе, что, вероятно, связано с большей ролью опыта хирурга, чем с используемым оборудованием. Заднее укрепление Rocco Stitch также значимо не снижало вероятность НВУА ($p=0,199$). По нашему мнению, Rocco Stitch в большей степени стабилизирует уретру, подтягивает ее в полость малого таза, редуцирует простатическое ложе и почти не снижает натяжение ВУА.

Пациенты с НВУА в нашем исследовании значимо хуже удерживали мочу в течение первых 3-х месяцев (40,5% против 71,8%), получали более длительное стационарное лечение и уретральное дренирование (в среднем 15 дней против 7), а также в 30,9% случаев им потребовалось, как минимум одно повторное вмешательство под наркозом, что говорит о клинической значимости обсуждаемого осложнения. Стриктуры анастомоза чаще отмечены в группе НВУА. Однако нами не проводился рутинный скрининг, поэтому истинное влияние несостоятельности на образование стриктур ВУА может быть более выраженным.

Определенные нами прогностические факторы, во-первых, общедоступны, во-вторых – могут быть оценены перед оперативным вмешательством, что расширяет возможности практического применения. Полученную прогностическую модель можно использовать в виде представленной нами номограммы или дооперационного калькулятора риска НВУА. В зависимости от установки точки отсечения, он может быть использован с

высокой чувствительностью (96,8%) для снижения числа рутинных цистогам (32,7% всех пациентов), при этом частота пропущенных несостоятельств составляет всего 3,2%. Это может снизить нагрузку на персонал, лучевую нагрузку на пациента и финансовые расходы учреждения.

При установке точки отсечения согласно индексу Юдена (64,5% чувствительность и 85,2% специфичность), модель может быть использована для селекции пациентов для выполнения многослойного анастомоза. Вероятность риска НВУА в этой группе достигла 35,7%. Учитывая локализацию дефектов анастомоза во всех случаях с участием задней окружности, что согласуется с другими сообщениями, целесообразно использовать заднее укрепление иных модификаций, чем Rocco Stitch. Возможно, недавно предложенный нами вариант многослойного анастомоза будет полезен в этом случае [17].

Заключение

Индекс массы тела, объем предстательной железы, внутрипузырная протрузия более 10 мм и доля позитивных столбиков с аденокарциномой являются независимыми факторами, связанными с риском НВУА. Разработанная нами модель может быть использована для прогнозирования и определения индивидуальной тактики ведения пациента.

Авторы выражают благодарность д.м.н. Е.Ю. Зайцеву за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи, главному врачу стационара АО МСЧ «Нефтяник» Лейманченко И.А. и генеральному директору АО МСЧ «Нефтяник» Бажухину Д.В. за административную поддержку исследования.

Сведения об авторах статьи:

Собенин Вячеслав Геннадьевич – врач-онколог, врач-уролог отделения онкоурологии Областного урологического центра АО МСЧ «Нефтяник». Адрес: 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1. E-mail: unksent@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9240-3792.

Суриков Александр Сергеевич – зав. отделением онкоурологии ГБУ «Курганский областной онкологический диспансер». Адрес: 640014, г. Курган, ул. Карбышева, 33. E-mail: Surikov.a.s@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1238-4761

Зырянов Александр Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: zav1965@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8105-7233.

Лыков Александр Валерьевич – к.м.н., руководитель Областного урологического центра АО МСЧ «Нефтяник». Адрес: 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1. E-mail: lykov_av@mail.ru.

Пономарев Алексей Владимирович – к.м.н., зав. отделением онкоурологии Областного урологического центра АО МСЧ «Нефтяник». Адрес: 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1. E-mail: ponomarevkb@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8343-9435.

Сальников Михаил Анатольевич – врач-хирург, онколог отделения онкоурологии Областного урологического центра АО МСЧ «Нефтяник». Адрес: 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1. E-mail: Mictwin72@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0965-1718.

Панин Антон Петрович – врач-хирург, онколог отделения онкоурологии Областного урологического центра АО МСЧ «Нефтяник». Адрес: 625000, г. Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1.

Бажина Виктория Владимировна – врач-терапевт, клинический ординатор кафедры хирургии и урологии с курсом эндоскопии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. E-mail: baghina.vik.vla@mail.ru. ORCID: 0009-0006-2138-0374.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer statistics, 2023 / Rebecca L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2023. – Vol. 73, № 1. – P. 17-48. – DOI: 10.3322/caac.21763.

2. Costello, Anthony J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care / Anthony J. Costello // *Nature Reviews Urology*. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 177-188. – DOI: 10.1038/s41585-020-0287-y.
3. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / Junji Wang [et al.] // *Journal of Robotic Surgery*. – 2023. – Vol. 17, № 6. – P. 2617-2631. – DOI: 10.1007/s11701-023-01714-8.
4. Осложнения робот-ассистированной простатэктомии / А. Б. Земляной, Ш. С. Магомедов, Б. В. Ханалиев // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2020. – Т. 15, № 1. – DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.23.13.021.
5. Urinary Leakage after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Is Always Predictive of Functional Results? / Nicolò Fiorello [et al.] // *Urologia Internationalis*. – 2025. – Vol. 109, № 1. – P. 68-73. – DOI: 10.1159/000541409.
6. Impact of urethrovesical anastomotic leakage after robotic radical prostatectomy on early postoperative continence / Mert Kılıç [et al.] // *New Journal of Urology*. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 70-77. – DOI: 10.33719/yud.2023;18-1-1215737.
7. Impact of the severity of urethrovesical anastomotic leakage on urinary continence following robot-assisted laparoscopic prostatectomy / Yoichiro Tohi [et al.] // *Journal of Robotic Surgery*. – 2022. – Vol. 16, № 5. – P. 1175-1181. – DOI: 10.1007/s11701-021-01357-7.
8. Incidence and imaging appearance of urethrovesical anastomotic urinary leaks following da Vinci robotic prostatectomy / Todd R. Williams [et al.] // *Abdominal Imaging*. – 2008. – Vol. 33, № 3. – P. 367-370. – DOI: 10.1007/s00261-007-9247-8.
9. Description of a novel robotic early post-prostatectomy anastomotic repair technique and institutional outcomes / David Strauss [et al.] // *Asian Journal of Urology*. – 2024. – Vol. 11, № 3. – P. 366-372. – DOI: 10.1016/j.ajur.2023.12.001.
10. Vesicourethral Anastomotic Stenosis Following Radical Prostatectomy: Risk Factors, Natural History, and Treatment Outcomes / Cameron J. Britton [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2023. – Vol. 210, № 2. – P. 312-322. – DOI: 10.1097/JU.0000000000003488.
11. Association between cystographic anastomotic urinary leakage following retropubic radical prostatectomy and early urinary incontinence / Se Yun Kwon // *Yeungnam University Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 38, № 2. – P. 142-147. – DOI: 10.12701/yujm.2020.00682.
12. Clinical significance and risk factors of urethrovesical anastomotic urinary leakage following robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study / Shigenori Kakutani [et al.] // *BMC Urology*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 75. – DOI: 10.1186/s12894-021-00844-1.
13. Prognostic Factors for Anastomotic Urinary Leakage Following Retropubic Radical Prostatectomy and Correlation With Voiding Outcomes / Luigi Cormio [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 16. – P. e3475. – DOI: 10.1097/MD.0000000000003475.
14. Vesico-urethral anastomosis (VUA) evaluation of short- and long-term outcome after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP): selective cystogram to improve outcome / C. Tillier [et al.] // *Journal of Robotic Surgery*. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 441-446. – DOI: 10.1007/s11701-017-0677-1.
15. simpleNomo: A Python Package of Making Nomograms for Visualizable Calculation of Logistic Regression Models / Haoyang Hong, Shenda Hong // *Health Data Science*. – 2023. – Vol. 3. – P. 0023. – DOI: 10.34133/hds.0023.
16. Clinical Significance of Preoperative Assessment of Intravesical Prostatic Protrusion in Radical Prostatectomy / Jie Tang [et al.] // *Journal of Cancer*. – 2023. – Vol. 14, № 15. – P. 2889-2894. – DOI: 10.7150/jca.86582.
17. Способ формирования пузырно-уретрального анастомоза с реконструкцией малого таза после радикальной простатэктомии при лечении рака предстательной железы: патент RU 2801335 Рос. Федерация; заявл. 09.09.2022; опубл. 07.08.2023. Бюл. № 22. 19 с.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. (in Engl) doi: 10.3322/caac.21763.
2. Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol*. 2020 Mar;17(3):177-188. (in Engl) doi: 10.1038/s41585-020-0287-y.
3. Wang J, Hu K, Wang Y, et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Robot Surg*. 2023 Dec;17(6):2617-2631. (in Engl) doi: 10.1007/s11701-023-01714-8.
4. Zemlyanoy AB, Magomedov ShS, Khanaliev BV. Complications of robot-assisted prostatectomy. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2020;15(1). (in Russ). doi: 10.25881/BPNMSC.2020.23.13.021.
5. Fiorello N, Zucchi A, Gregori F, et al. Urinary Leakage after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Is Always Predictive of Functional Results? *Urol Int*. 2025;109(1):68-73. (in Engl) doi: 10.1159/000541409.
6. Kılıç M, Madendere S, Eden AB, et al. Impact of urethrovesical anastomotic leakage after robotic radical prostatectomy on early postoperative continence. *New J Urol*. 2023;18(1):70-77. (in Engl) doi: 10.33719/yud.2023;18-1-1215737.
7. Tohi Y, Kohashiguchi K, Miura T, et al. Impact of the severity of urethrovesical anastomotic leakage on urinary continence following robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Robot Surg*. 2022 Oct;16(5):1175-1181. (in Engl) doi: 10.1007/s11701-021-01357-7.
8. Williams TR, Longoria OJ, Asselmeier S, et al. Incidence and imaging appearance of urethrovesical anastomotic urinary leaks following da Vinci robotic prostatectomy. *Abdom Imaging*. 2008 May-Jun;33(3):367-70. (in Engl) doi: 10.1007/s00261-007-9247-8.
9. Strauss D, Cho E, Loecher M, et al. Description of a novel robotic early post-prostatectomy anastomotic repair technique and institutional outcomes. *Asian J Urol*. 2024 Jul;11(3):366-372. (in Engl) doi: 10.1016/j.ajur.2023.12.001.
10. Britton CJ, Sharma V, Fadel AE, et al. Vesicourethral Anastomotic Stenosis Following Radical Prostatectomy: Risk Factors, Natural History, and Treatment Outcomes. *J Urol*. 2023 Aug;210(2):312-322. (in Engl) doi: 10.1097/JU.0000000000003488.
11. Kwon SY. Association between cystographic anastomotic urinary leakage following retropubic radical prostatectomy and early urinary incontinence. *Yeungnam Univ J Med*. 2021 May;38(2):142-147. (in Engl) doi: 10.12701/yujm.2020.00682.
12. Kakutani S, Takeshima Y, Yamada Y, et al. Clinical significance and risk factors of urethrovesical anastomotic urinary leakage following robot-assisted radical prostatectomy: a multi-institutional study. *BMC Urol*. 2021 May 28;21(1):75. (in Engl) doi: 10.1186/s12894-021-00844-1.
13. Cormio L, Di Fino G, Scavone C, et al. Prognostic Factors for Anastomotic Urinary Leakage Following Retropubic Radical Prostatectomy and Correlation With Voiding Outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(16):e3475. (in Engl) doi: 10.1097/MD.0000000000003475.
14. Tillier C, van Muilekom HAM, Bloos-van der Hulst J, et al. Vesico-urethral anastomosis (VUA) evaluation of short- and long-term outcome after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP): selective cystogram to improve outcome. *J Robot Surg*. 2017 Aug;11(4):441-446. (in Engl) doi: 10.1007/s11701-017-0677-1.
15. Hong H, Hong S. simpleNomo: A Python Package of Making Nomograms for Visualizable Calculation of Logistic Regression Models. *Health Data Sci*. 2023;3:0023. (in Engl) doi: 10.34133/hds.0023.
16. Tang J, Xi W, Zhu Y, et al. Clinical Significance of Preoperative Assessment of Intravesical Prostatic Protrusion in Radical Prostatectomy. *J Cancer*. 2023 Oct 1;14(15):2889-2894. (in Engl) doi: 10.7150/jca.86582.
17. Sobenin VG, Ponomarev AV, Surikov AS, et al. Sposob formirovaniya puzyrno-uretral'nogo anastomoza s rekonstruktsiei malogo taza posle radikal'noi prostatektomii pri lechenii raka predstatel'noi zhelezy [Method for forming a vesicourethral anastomosis with reconstruction of the small pelvis after radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer]. *Russian Federation patent RU 2801335 C1*. 2023 Aug 7. (in Russ)

А.Э. Бакирова, А.С. Парцерняк, В.Н. Цыган
**ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ МИКРОБИОМА ТОЛСТОЙ КИШКИ
 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ
 У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**
 ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
 Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Цель. Анализ связи дисбиоза толстой кишки и железодефицитной анемии у 120 женщин в возрасте от 18 до 49 лет.

Материал и методы. Для оценки дисбиоза толстой кишки применялась тест-система «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)» в сочетании с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени. Участницы исследования были с легкой степенью железодефицитной анемии, подтвержденной уровнем гемоглобина в диапазоне от 110 до 119 г/л, сывороточными показателями железа ниже 10 г/л и уровнем ферритина менее 30 мкг/л. Средний возраст женщин 34 года с индексом массы тела – 23,11±3,47 кг, у 58 (48,3%) из них в анамнезе были роды. Более половины женщин, участвовавших в исследовании (54,17%), ранее принимали препараты железа.

Результаты. Выявлено значительное изменение микробиоты у 88,9% обследованных, которое проявлялось в клинически значительном снижении комменсальных микроорганизмов *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, а также в значительном увеличении титров *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter spp.*, и *Enterobacter spp.* Помимо этого на фоне легкой степени дефицита железа наблюдается рост коэффициента анаэробного дисбаланса, характерного для воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных состояний.

Заключение. Выявленные изменения подтверждают данные исследований о влиянии дисбиоза толстой кишки на патогенез железодефицитной анемии.

Ключевые слова: дисбиоз, железодефицитная анемия, женщины репродуктивного возраста, микробиота, микробиом толстой кишки.

A.E. Bakirova, A.C. Partsernyak, V.N. Tsygan
**EVALUATION OF THE ROLE OF THE COLONIC MICROBIOME
 IN THE PATHOGENESIS OF IRON DEFICIENCY ANAEMIA
 IN YOUNG AND MIDDLE-AGED WOMEN**

Objective. To analyze the relationship between colonic dysbiosis and iron deficiency anemia in 120 women aged 18 to 49 years old.

Material and methods. The following materials and methods were used: colonoflor-16 method combined with real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to assess colonic dysbiosis. Study participants suffered from mild iron deficiency anemia, as demonstrated by hemoglobin levels between 110 and 119 g/L, serum iron levels below 10 g/L, and ferritin levels below 30 µg/L. The mean age of the participants was 34 years old and BMI was 23.11±3.47 kg. 58 women (48.3%) had a history of childbirth. More than half of the women in the study (54.17%) had previously taken iron preparations.

Results. A significant change in the microbiota of the examined patients was revealed - 88.9%, which was characterised by a clinically significant decrease in the commensal microorganisms *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.* and a significant increase in the titres of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter spp.* and *Enterobacter spp.* In addition, there was an increase in the coefficient of anaerobic imbalance characteristic of inflammatory bowel diseases and autoimmune conditions against the background of mild iron deficiency. The detected disturbances in the total number of microbial cells of the large intestine were accompanied by an increase in the coefficient of anaerobic imbalance.

Conclusion. The observed changes confirm the research data on the influence of large intestinal dysbiosis on the pathogenesis of iron deficiency anemia.

Key words: dysbiosis, iron deficiency anemia, women of reproductive age, microbiota, microbiome of the large intestine.

В Российской Федерации по данным 2022 года с диагнозом анемия зарегистрировано более 1,5 млн. чел., из них у 485,9 тыс. данное состояние диагностировано впервые. Кроме того, в 2022 г. железодефицитная анемия (ЖДА) диагностирована у 34,6% рожениц, при этом с осложнением течения родов в 248,9 случаях (на 1000 родов) [1]. Актуальность коррекции железодефицитных состояний возросла после пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в связи с участием механизмов метаболизма железа в патогенезе развития заболевания и, как следствие, развития дефицита железа.

В настоящее время в ряде работ указывается взаимосвязь микробиома кишечника и ЖДА, в частности, из-за обнаруженной в ходе исследований участия микробиома в обмене

железа в организме человека. [2,3]. Известно, что определенные микробные метаболиты ухудшают всасывание железа в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, в то время как другие способствуют всасыванию железа [4,5].

По данным проведенных исследований было обнаружено, что в толстой кишке пациентов, страдающих ЖДА, наблюдается дисбиоз с изменениями в составе представителей родов микроорганизмов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты [6,7], с истощением типа *Proteobacteria* [8] и потерей членов семейства *Ruminococcaceae*, порядка *Clostridiales*, класса *Clostridia* и рода *Faecalibacterium* [9]. Исследования на лабораторных животных при хронической ЖДА также выявили наличие дисбиоза в толстой кишке [10-12].

В настоящей статье представлены результаты исследования дисбиоза толстой кишки как одного из возможных звеньев патогенеза ЖДА у женщин молодого и среднего возраста.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в период с 2023 по 2024 гг. Для формирования группы участниц были определены критерии включения и исключения.

Критерии включения: женский пол, возраст от 18 до 49 лет, легкая степень железодефицитной анемии (содержание гемоглобина в диапазоне 110-119 г/л), уровень сывороточного железа ниже 10 г/л и ферритин менее 30 мкг/л.

Критерии исключения: отказ пациенток от участия в исследовании, наличие беременности, идентификация COVID-19 на этапе скрининга, повышенный уровень С-реактивного белка, указывающий на хроническое воспаление, онкологическое заболевание, прием препаратов железа за 14 дней до участия в исследовании, а также не соответствие критериям включения.

Все участницы исследования дали добровольное информированное согласие на его проведение. Клиническое исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, которая содержит «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также в соответствии с правилами клинической практики, установленной Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Всем испытуемым был проведен общеклинический анализ крови с оценкой содержания эритроцитов, уровня гемоглобина, общего числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, а также биохимический анализ крови, включающий определение уровня сывороточного железа, ферритина и С-реактивного белка.

Материалом для исследования служила периферическая кровь. Для обследования у пациенток производился забор венозной крови в объеме 14 мл.

Средний возраст участниц исследования составил 34 года, индекс массы тела равен 23,11 с отклонением в 3,47 кг. У 58 (48,3%) пациенток в анамнезе зафиксированы роды. Более половины участниц (54,17%) ранее принимали препараты железа. Клинико-антропометрические показатели представлены в табл. 1.

По данным общего анализа крови в обследуемой группе средний уровень гемоглобина находился в диапазоне 110,05±20,68 (г/л), эритроцитов – 4,48±0,44 ($\times 10^{12}$)/л, лей-

коцитов – 5,72±1,69 ($\times 10^9$ /л), сывороточного железа – 9,20±7,10 (мкмоль/л) и ферритина – 21,50±18,72 (мкг/л).

Таблица 1

Клинические данные пациенток

Параметры	Данные пациенток (n = 120), M±m
Возраст, лет	34,94±15,87
Рост, м	1,65±0,078
Вес, кг	62,87±10,58
ИМТ, кг/м ²	23,11±3,47
Курение	46 (38,3%)
Терапия препаратами железа в анамнезе	65 (54,17%)
Роды в анамнезе	58 (48,3%)

Примечание. M – среднее значение полученных выборок; m – стандартные ошибки

На следующем этапе исследования была проведена оценка микробиоты кишечника. Для проведения анализа были использованы образцы свежесобранной фекалий весом от 1 до 3 гр (объемом 1-3 мл), которые пациентки самостоятельно собирали в стерильные пластиковые контейнеры и доставляли в лабораторию. В лабораторных условиях образцы хранились при температуре от +2 до +8 градусов Цельсия не более 48 часов до начала анализа. Для длительного хранения клинических образцов готовилась фекальная суспензия с добавлением глицерина. Такая суспензия могла храниться в морозильной камере при температуре не выше -18 °С в течение месяца, а при температуре -70 °С — значительно дольше. При взятии, транспортировке и хранении исследуемого клинического материала были строго соблюдены все методические рекомендации, изложенные в документе «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанном ФБГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, 2012 года. Исследование не рекомендуется проводить в том случае, если с момента окончания антибактериальной терапии прошло менее 14 дней, поскольку это может привести к получению недостоверных результатов.

Выделение ДНК из фекальных образцов осуществлялось с применением реагентов «Экспресс-ДНК-Био» компании «Алкор-БИО» (Россия) в соответствии с указаниями производителя. Для оценки количественных и качественных характеристик микробиоценоза толстого кишечника с целью выявления дисбиотических нарушений использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ, qRT-PCR) с применением тест-системы «КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)», разработанной компанией «Альфалаб», Россия.

По окончании амплификации для каждого образца автоматически создавался отчет, в котором изложены результаты, отражающие характеристики качественного и количественного состава кишечной микробиоты, а также клинически значимые изменения. Полученные результаты описаны на основе сопоставления показателей, полученных при анализе клинического образца, с референтными интервалами для каждой группы микроорганизмов.

Результаты и обсуждение

По данным проведенного исследования состояния кишечной микробиоты дисбиотические нарушения были обнаружены у 88,9% обследуемых. В отличие от формально-нормативных количественных характеристик, представленных в стандарте «Колонофлор-16»,

наблюдались разнонаправленные изменения, проявляющиеся в снижении общего числа колоний комменсальных микроорганизмов *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, а также в значительном увеличении количества патогенных микроорганизмов, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter spp.* и *Enterobacter spp.* Эти изменения общего количества микробных клеток в толстом кишечнике сопровождалось увеличением коэффициента анаэробного дисбаланса, вычисляемого по соотношению *Bacteroides spp.* / *Faecalibacterium prausnitzii*, что указывало на наличие воспалительных заболеваний кишечника и патологий аутоиммунного характера (табл. 2).

Таблица 2

Состояние кишечной микробиоты у пациентов с железодефицитной анемией

Показатель	Референтный интервал, копий/мл	Встречаемость клинически значимого отклонения показателя у пациенток, n = 120	
		%	Абс.
Дисбиоз	-	88,9	72
Общая бактериальная масса	10 ¹¹ -10 ¹³	0	0
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ⁷ -10 ⁸	70,4	57
<i>Bifidobacterium spp.</i>	10 ⁹ -10 ¹⁰	25,93	21
<i>Bacteroides spp.</i>	10 ⁹ -10 ¹⁰	1,2	1
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	≤ 10 ⁴	1,2	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 10 ⁴	4,9	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤ 10 ⁴	2,5	2
<i>Candida spp.</i>	≤ 10 ⁴	4,9	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 10 ⁴	11,1	9
<i>Clostridium difficile</i>	Не обнаружено	2,5	2
<i>Clostridium perfringens</i>	Не обнаружено	13,5	11
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	≤ 10 ⁴	4,9	4
<i>Citrobacter spp.</i>	≤ 10 ⁴	8,6	7
<i>Enterobacter spp.</i>	≤ 10 ⁴	16,1	13
<i>Parvimonas micra</i>	Не обнаружено	6,17	5
Отношение <i>Bacteroides spp.</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Bfr/Fprau)	0,01-100	12,3	10

Результаты исследования Soriano-Lerma A. на экспериментальной модели ЖДА у мышей продемонстрировали изменение структуры микробных сообществ толстой кишки с преобладанием видов *Clostridium* [3]. Ряд исследователей высказывают предположение о наличии взаимосвязи между терапией препаратами железа и нормализацией кишечной микробиоты, однако бывает и обратная зависимость данных биологических процессов.

Заключение. Результаты проведенного клинического исследования показали наличие дисбиотических отклонений в количественном и качественном составе микробиоты и взаимосвязь этих нарушений с ЖДА, обу-

словленной в том числе состоянием микробиома толстой кишки. В структуре микробных сообществ преимущественно доминировали виды *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Citrobacter spp.* и *Enterobacter spp.* Однако в настоящее время остается нерешенным вопрос: что первично – влияние микробиоты толстой кишки на патогенез ЖДА или развитие дисбиоза, являющегося следствием дефицита железа? Таким образом, обнаруженные нарушения микробиоценоза толстой кишки должны стать предметом дальнейшего изучения патогенеза ЖДА у женщин молодого и среднего возраста.

Сведения об авторах статьи:

Бакирова Анна Эдуардовна — аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. E-mail: bakirovanna@gmail.com.

Парцерняк Александр Сергеевич — д.м.н., доцент, начальник кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

Цыган Василий Николаевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник / Под ред. С. М. Окладникова, С. Ю. Никитиной и др. – М.: Росстат, 2023. – 179 с.
2. Бакирова, А. Э. Взаимосвязь кишечной микробиоты и железодефицитной анемии / А. Э. Бакирова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 30. – С. 56–62. – EDN: KDWZUK. – DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-30-56-62.
3. Soriano-Lerma, A. Comprehensive insight into the alterations in the gut microbiome and the intestinal barrier as a consequence of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma [et al.] // Biomed J. – 2024. – Vol. 47, N 6. – P. 100701. – DOI: 10.1016/j.bj.2024.100701.
4. Das, N. K. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis / N. K. Das [et al.] // Cell Metab. – 2020. – Vol. 31, N 1. – P. 115–130. – DOI: 10.1016/j.cmet.2019.10.005.
5. Gonz'alez, A. Identification of the key excreted molecule by lactobacillus fermentum related to host iron absorption / A. Gonz'alez [et al.] // Food Chem. – 2017. – Vol. 228. – P. 374–380. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008.
6. McClorry, S. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study / S. McClorry [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2018. – Vol. 108, N 6. – P. 1238–1248.
7. Seo, H. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in women of childbearing age / H. Seo [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, N 3. – P. 691. – DOI: 10.3390/nu15030691.
8. Ho, T. T. B. The development of intestinal dysbiosis in anemic preterm infants / T. T. B. Ho [et al.] // J Perinatol. – 2020. – Vol. 40, N 7. – P. 1066–1074. – DOI: 10.1038/s41372-020-0599-z.
9. Yoon, S. Y. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in young women / S. Y. Yoon [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140, Supplement 1. – P. 5348–5349. – DOI: 10.1182/blood-2022-162217.
10. Coe, G. L. Dynamic gut microbiome changes in response to low-iron challenge / G. L. Coe [et al.] // Appl Environ Microbiol. – 2021. – Vol. 87, N 3. – P. 2307–2320. – DOI: 10.1128/AEM.02307-20.
11. Dostal, A. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats / A. Dostal [et al.] // J Nutr. – 2012. – Vol. 142, N 2. – P. 271–277. – DOI: 10.3945/jn.111.148643.
12. Soriano-Lerma, A. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma [et al.] // Eur J Nutr. – 2022. – Vol. 61, N 1. – P. 399–412. – DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6.

REFERENCES

1. Zdravookhraneniye v Rossii. 2023: Statisticheskii sbornik [Healthcare in Russia. 2023: Statistical compilation]. Moscow: Rosstat, 2023. 179 p. (In Russ).
2. Bakirova AE, et al. The relationship between gut microbiota and iron deficiency anemia. Effektivnaya farmakoterapiya. 2024;20(30):56-62. (Russ).
3. Soriano-Lerma A, et al. Comprehensive insight into the alterations in the gut microbiome and the intestinal barrier as a consequence of iron deficiency anaemia. Biomed J. 2024;47(6):100701. (in Engl)
4. Das NK, et al. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis. Cell Metab. 2020;31(1):115-30. (in Engl)
5. Gonz'alez A, et al. Identification of the key excreted molecule by lactobacillus fermentum related to host iron absorption. Food Chem. 2017;228:374-80. (in Engl)
6. McClorry S, et al. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study. Am J Clin Nutr. 2018;108(6):1238-48. (in Engl)
7. Seo H, et al. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in women of childbearing age. Nutrients. 2023;15(3):691. (in Engl)
8. Ho TT B, et al. The development of intestinal dysbiosis in anemic preterm infants. J Perinatol. 2020;40(7):1066-74. (in Engl)
9. Yoon SY, et al. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in young women. Blood. 2022;140(Supplement 1):5348-9. (in Engl)
10. Coe GL, et al. Dynamic gut microbiome changes in response to low-iron challenge. Appl Environ Microbiol. 2021;87(3):e02307-20. (in Engl)
11. Dostal A, et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. J Nutr. 2012;142(2):271-7. (in Engl)
12. Soriano-Lerma A, et al. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia. Eur J Nutr. 2022;61(1):399-412. (in Engl)

УДК 618.3-008.6

© Коллектив авторов, 2025

И.Г. Мустафин¹, Т.Е. Курманбаев², И.Ю. Коган³, Е.Ю. Юпатов⁴, Р.М. Набиуллина¹,
Н.А. Сафина¹, З.Р. Мухаметзянова¹, Ю.Ф. Зуев⁵, Д.А. Файзуллин⁵, В.Д. Старикова¹

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ

ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ
НА ПРОЦЕСС ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, г. Казань⁵Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Липополисахарид (эндотоксин) является основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Увеличение активности и количества эндотоксина в системном кровотоке наблюдается при различных состояниях, в том числе и при преэклампсии как осложнения беременности, для которого характерно наличие дисфункции системы гемостаза. Однако вопрос влияния эндотоксина на систему гемостаза остается нерешенным.

Цель. Установить влияние различных концентраций липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов на процесс коагуляции плазмы во время беременности.

Материал и методы. Проведено экспериментальное исследование с 15 образцами безтромбоцитарной плазмы беременных III триместра гестации. После предварительного анализа активности эндотоксина ЛАЛ-тестом проведен ряд экспериментов с оценкой влияния различных доз эндотоксина на систему коагуляции.

Результаты. При увеличении концентрации липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов в функционирующей системе гемостаза наблюдаются ускорение процесса инициации и изменение качества образующегося фибринового волокна. Степень выраженности описанных изменений линейно зависит от концентрации липополисахарида.

Заключение. Липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов способен оказывать влияние на процесс гемокоагуляции, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: эндотоксин, беременность, гемостаз, система коагуляции, динамическая турбидиметрия.

I.G. Mustafin, T.E. Kurmanbaev, I.Yu. Kogan, E.Yu. Yupatov, R.M. Nabiullina,
N.A. Safina, Z.R. Mukhametzhanova, Yu.F. Zuev, D.A. Fayzullin, V.D. Starikova
**INFLUENCE OF VARIOUS CONCENTRATIONS
OF LIPOPOLYSACCHARIDE OF GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS
ON THE PROCESS OF HEMOCOAGULATION DURING PREGNANCY**

Lipopolysaccharide (endotoxin) is the main component of the outer membrane of gram-negative bacteria. Increased activity and amount of endotoxin in the systemic bloodstream is observed in various conditions, including preeclampsia, a pregnancy complication characterized by dysfunction of the hemostasis system. However, the issue of the effect of endotoxin on the hemostasis system remains unresolved.

Aim. To establish the effect of different concentrations of lipopolysaccharide of gram-negative microorganisms on the process of plasma coagulation during pregnancy.

Material and methods. An experimental study was conducted with 15 samples of platelet-free plasma from pregnant women in the third trimester of gestation. After a preliminary analysis of endotoxin activity using the LAL test, a series of experiments was conducted to assess the effect of different doses of endotoxin on the coagulation system.

Results. With an increase in the concentration of lipopolysaccharide of gram-negative microorganisms in the functioning of the hemostasis system, an acceleration of the initiation process and a change in the quality of the resulting fibrin fiber are observed. The degree of expression of the described changes linearly depends on the concentration of lipopolysaccharide.

Conclusion. Lipopolysaccharide of gram-negative microorganisms is capable to influence the process of hemocoagulation, which requires further research.

Key words: endotoxin, pregnancy, hemostasis, coagulation system, dynamic turbidimetry.

Липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов (эндотоксин, ЛПС) является основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий, высвобождающимся при гибели бактерии, а также в процессе жизнедеятельности микроорганизма путем экзоцитоза в виде микровезикул на поверхности наружной мембраны [1]. Эндотоксин присутствует в плазме здоровых людей в очень переменных количествах от 0,01 до 0,5 единиц эндотоксина в мл (ЕЭ/мл), в среднем $0,1 \pm 0,2$ ЕЭ/мл), что эквивалентно от 1 до 50 пг/мл, летальной считается доза 5,0 ЕЭ/мл [2].

На современном этапе эндотоксинемия рассматривается как важное звено патогенеза различных осложнений беременности, таких как преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, преэклампсия, экспериментальная модель которой у животных достигается путем введения низких доз эндотоксина [3-5].

В организме человека ЛПС способен вызывать системную воспалительную реакцию. Эндотоксин активизирует тромбоциты, увеличивает адгезивную способность эндотелия, стимулирует выделение эндотелием фактора фон Виллебранда, вызывает повышение экспрессии тканевого фактора моноцитами, макрофагами, а также увеличение количества тромбоцитарных микровезикул, что способствует увеличению риска развития тромбозов [6-9].

Принимая во внимание те изменения в организме женщины, которые происходят при наступлении беременности, а именно – гиперкоагуляцию, остается неясным каким образом эндотоксинемия влияет на систему гемостаза.

Цель исследования – установить влияние различных концентраций липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов на процесс коагуляции плазмы во время беременности.

Материал и методы

Исследование проведено по типу острого эксперимента: после предварительной оценки активности эндотоксина в плазме крови беременных оценивалось состояние системы гемостаза методом динамической турбидиметрии с цельной плазмой, а также после введения следующих концентраций ЛПС: 50 пг и 150 пг, что соответствует 0,5 и 1,5 единиц эндотоксина (ЕЭ).

Для эксперимента использованы 15 образцов безтромбоцитарной плазмы беременных женщин в III триместре гестации. Плазму получали из венозной крови, забранной в апиrogenные пробирки с цитратом натрия (3,2%) из локтевой вены с соблюдением правил асептики и антисептики.

Срок гестации на момент включения беременных в исследование составил 31,4 [30,1-32,0] недель, возраст -27,50 [24,50; 37,00] года, все пациентки были первородящие. На момент включения в эксперимент у беременных отсутствовали клинические и ла-

бораторные признаки острых или обострения хронических воспалительных заболеваний, гипертензивного синдрома.

Предварительная оценка активности эндотоксина в образцах плазмы проводилась хромогенным тестом лизата амебоцитов мечехвостов рода *Limulus* по конечной точке (ЛАЛ-тестом) (Xiamen Bioendo Technology Co., Ltd, Китай).

Для оценки динамической турбидиметрии использовали спектрофотометр Perkin-Elmer Lambda 25, Molecular Devices (Perkin-Elmer Inc., USA) с оценкой свертывания безтромбоцитарной плазмы.

Основными параметрами теста являлись:

- Lag, мин – время генерации тромбина и образования протофибрилл фибрина (процесс инициации);
- A, ед.опт.пл. – максимальная оптическая плотность отражает количество и плотность образовавшегося фибринового волокна;
- V_{max}, ед.опт.пл/с – характеризует скорость агрегации протофибрилл и формирования волокон фибрина.

Раствор эндотоксина изготавливался из стандартного сухого липолисахарида *Escherichia coli* серотип O55:B5 (Bioendo EC, КНР): 15 ЕЭ в 1 флаконе, который разводили в 3,0 мл стерильной апиrogenной воды для инъекций, полученный раствор содержал 5 ЕЭ в 1 мл. В пробы вносили 100 мкл и 300 мкл, что соответствовало 0,5 ЕЭ и 1,5 ЕЭ. Плазмы с раствором эндотоксина инкубировали в течение 30 минут при 37,0°C, затем проводили динамическую турбидиметрию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Jamovi 2.3.28.0 (Голландия) методами вариационной статистики для параметрических и непараметрических данных с вычислением средних значений показателей (M), ошибки среднеквадратичного отклонения (m), медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3], а также t-теста парных выборок. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 2 от 15.02.2022).

Результаты и обсуждение

По данным ЛАЛ-теста активность эндотоксина в исследуемых образцах плазмы от

беременной пациенток была слабее пороговых значений ($< 0,5$ ЕЭ/мл).

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице.

После прибавления к образцам плазмы 0,5 ЕЭ (50 пг) липолисахарида *E. coli* установлены следующие изменения параметров динамической турбидиметрии: Lag-период уменьшился в 1,4 раза ($p < 0,05$), параметр A_{max} уменьшился в 1,1 раза ($p < 0,05$), максимальная скорость уменьшилась в 1,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что в результате добавления 50 пг липолисахарида *E. coli* процесс инициации свертывания ускоряется в 1,4 раза, однако скорость образования фибринового волокна и его прочность снижаются.

Таблица

Значения показателей динамической турбидиметрии в эксперименте

Концентрация ЛПС	Параметры динамической турбидиметрии		
	Lag, M(m)	A _{max} , M(m)	V _{max} , M(m)
Контроль	610,0(57,22)*	1,75(0,07)*	0,0034(0,0005)*
50,0 пг/0,5 ЭЭ/мл	422,5(41,97)*	1,65(0,07)*	0,0031(0,0003)*
150,0 пг/1,5 ЭЭ/мл	345,75(45,18)*	1,6(0,03)*	0,0027(0,0002)*

* $p < 0,05$.

После прибавления к образцам плазмы 1,5 ЕЭ (150 пг) липолисахарида *E. coli* параметры динамической турбидиметрии изменились следующим образом: Lag-период уменьшился в 1,8 раза ($p < 0,05$), параметр A_{max} уменьшился в 1,1 раза ($p < 0,05$), параметр V_{max} снизился в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

При сравнении изменений показателей динамической турбидиметрии после прибавления 0,5 ЕЭ и 1,5 ЕЭ получены следующие данные: Lag-период уменьшился в 1,2 раза ($p < 0,05$), параметр A_{max} уменьшился в 1,03 раза ($p > 0,05$), параметр V_{max} снизился в 1,15 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, при увеличении активности и концентрации липолисахарида *E. coli* по данным динамической турбидиметрии в системе гемостаза наблюдаются следующие изменения: уменьшается время инициации свертывания, то есть процесс свертывания запускается быстрее, однако снижается скорость сборки фибринового волокна и его качество. Степень выраженности этих изменений линейно зависит от концентрации липолисахарида, при этом изменение параметра A_{max} при увеличении концентрации ЛПС с 0,5 ЕЭ/мл до 1,5 ЕЭ/мл статистически незначимо.

В доступной нам литературе количество публикаций, посвященных проблеме влияния эндотоксина на систему коагуляции ограниче-

но. Так, в эксперименте Armstrong M. T., et al., (2013), проведенном с плазмой крови здоровых доноров, установлено, что введение микродоз различных ЛПС (*Escherichia coli*, *Salmonella minnesota*) в безтромбоцитарную плазму с последующей активацией процесса свертывания раствором тромбина в цельную плазму вызывает изменение физических свойств образовавшегося сгустка: изменяются его плотность, структура расположения фибриновых волокон, их толщина, а также отложение амилоидоподобных депозитов [10]. В эксперименте Зубаировой Л.Д. и соавт. (2006) на кроликах показано, что внутривенное введение эндотоксина вызывает увеличение количества протромботических микровезикул в крови, двухфазные изменения скорости свертывания артериальной крови и гемолиз эритроцитов [11].

Рядом авторов показано, что активность ЛПС в плазме крови при преэклампсии выше, чем при беременности без гипертензивного

синдрома и составляет более 0,5 ЭЕ/мл [12-14]. Полученные в результате эксперимента данные позволяют предположить, что при преэклампсии система гемостаза претерпевает ряд изменений за счет влияния липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов.

Заключение

Липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов во время беременности оказывает прямое влияние на процесс гемостаза, изменяя как время инициации процесса, так и физические свойства образующегося фибринового сгустка. На наш взгляд требуются дальнейшие исследования роли липополисахарида в патогенезе различных акушерских осложнений беременности.

Работа частично выполнена в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра Казанского научного центра Российской академии наук (ФИЦ КазНЦ РАН).

Сведения об авторах статьи:

- Мустафин Ильшат Ганиевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: ilshat64@mail.ru.
- Курманбаев Тимур Ерланович** – к.м.н., ст. преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ВМедА. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. Телефон: 8(812)667-71-46. E-mail: timka_rus@inbox.ru.
- Коган Игорь Юрьевич** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3. Тел.: 8(812)328-23-61. E-mail: ikogan@mail.ru.
- Юпатов Евгений Юрьевич** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: e.yupatov@mcclinics.ru.
- Набиуллина Роза Муллаяновна** – к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru.
- Сафина Нелли Ахмедовна** – к.б.н., ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: nellyasafina@mail.ru.
- Мухаметзянова Зарина Рамисовна** – аспирант кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: zarinam75@gmail.com.
- Зуев Юрий Федорович** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории биофизической химии наносистем Казанского института биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН. Адрес: 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31. E-mail: yufzuev@mail.ru.
- Файзуллин Джигангир Асхатович** – к.б.н., с.н.с. лаборатории биофизической химии наносистем Казанского института биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН. Адрес: 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31. E-mail: dfaizullin@mail.ru.
- Старикова Валерия Даниловна** – ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: vdstar@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Brown, G.C. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration/ G.C. Brown // Journal of neuroinflammation. – 2019. – Vol.16, №1. – P.180.
- Plasma endogenous endotoxin core antibody response to exercise in endurance athletes/ Young P [et al.] //International Journal of Sports Medicine. – 2022. –Vol. 43, №. 12. – P. 1023-1032. DOI: 10.1055/a-1827-3124.
- The pregnancy microbiome and preterm birth/ E. Bayar [et al.]// In Seminars in immunopathology. – 2020. – № 42. – P. 487-499.
- Бондаренко, К.Р. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты/ К.Р. Бондаренко, Ю. Э. Доброхотова, М.Ю. Новик// Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, №23. – С. 6-14.
- Evaluation of low-dose endotoxin administration during pregnancy as a model of preeclampsia/ Y. Sakawi [et al.] // The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2000. – Vol. 93, №6. – P. 1446-1455. DOI:10.1097/0000542-200012000-00017
- Giordano N.P., Cian M.B., Dalebroux Z.D. Outer membrane lipid secretion and the innate immune response to gram-negative bacteria/ N.P. Giordano, M.B. Cian, Z.D. Dalebroux //Infection and immunity. – 2020. – Vol. 88, №. 7. – P.1 – 21. DOI: 10.1128/iai.00920-19
- The involvement of toll-like receptors 2 and 4 in human platelet signalling pathways/ Niklaus M. [et al.] //Cellular signalling. – 2020. – Vol. 76. – P. 109817. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109817
- Reinhardt C. The gut microbiota as an influencing factor of arterial thrombosis/ C.Reinhardt //Hämostaseologie. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 173-179.
- Sachetto A. T. A., Mackman N. Monocyte tissue factor expression: lipopolysaccharide induction and roles in pathological activation of coagulation/ A. T. A. Sachetto, N. Mackman //Thrombosis and Haemostasis. – 2023. – Vol. 123, №. 11. – P. 1017-1033.
- Armstrong, M. T., Rickles, F. R., Armstrong, P. B. Capture of lipopolysaccharide (endotoxin) by the blood clot: a comparative study/ M. T. Armstrong, F. R. Rickles, P. B. Armstrong // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, №11. – P. e80192. DOI:10.1371/journal.pone.0080192
- Клеточные микровезикулы в динамике экспериментальной эндотоксинемии/ Л.Д. Зубаирова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142. № 11. – С. 517-520.
- Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide associates with inflammation in common variable immunodeficiency/ M. E. Macpherson [et al.] //Frontiers in immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 574500. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574500
- Бондаренко, К. Р. Показатели антиэндотоксинового иммунитета при преэклампсии/ К.Р. Бондаренко, А.Р. Мавзютов, Л.А. Озолкина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, №7. – С. 55-57.
- The effect of gut microbiota dysbiosis on patients with preeclampsia/ Zhao Y. [et al.] //Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – Vol. 12. – P. 1022857. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1022857

REFERENCES

1. Brown G. C. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *Journal of neuroinflammation*. 2019;16(1):80. (in Engl)
2. Young P [et al.] Plasma endogenous endotoxin core antibody response to exercise in endurance athletes. *International Journal of Sports Medicine*. 2022;43(12): 1023-1032. (in Engl) DOI: 10.1055/a-1827-3124.
3. Bayar E. [et al.] The pregnancy microbiome and preterm birth// *In Seminars in immunopathology*. 2020;42: 487-499. (in Engl)
4. Bondarenko, K. R., Dobrokhotova, Yu. E., Novik, M. Yu. Possibilities of preventing late obstetric complications by correcting the endogenous microbiota. *Medical alphabet*. 2017;3(23):6-14 (In Russ.)
5. Sakawi Y. [et al.] Evaluation of low-dose endotoxin administration during pregnancy as a model of preeclampsia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(6):1446-1455. (in Engl) DOI:10.1097/0000542-200012000-00017
6. Giordano N. P., Cian M. B., Dalebroux Z. D. Outer membrane lipid secretion and the innate immune response to gram-negative bacteria. *Infection and immunity*. 2020;88(7):1—21. (in Engl) DOI: 10.1128/iai. 00920-19
7. Niklaus M. [et al.] The involvement of toll-like receptors 2 and 4 in human platelet signalling pathways. *Cellular signalling*. 2020;76: 109817. (in Engl) DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109817
8. Reinhardt C. The gut microbiota as an influencing factor of arterial thrombosis. *Hämostaseologie*. 2019;39(2):173-179. (in Engl)
9. Sachetto A. T. A., Mackman N. Monocyte tissue factor expression: lipopolysaccharide induction and roles in pathological activation of coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2023;123(11):1017-1033. (in Engl) DOI: 10.1055/a-2091-700
10. Armstrong, M. T., Rickles, F. R., Armstrong, P. B. Capture of lipopolysaccharide (endotoxin) by the blood clot: a comparative study. *PLoS One*. 2013;8(11):e80192. (in Engl) DOI:10.1371/journal.pone.0080192
11. Zubairova L. D. [et al.] Cellular microvesicles in the dynamics of experimental endotoxemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;142(11):517-520 (In Russ.)
12. Macpherson M. E. [et al.] Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide associates with inflammation in common variable immunodeficiency. *Frontiers in immunology*. 2020;11:574500. (in Engl) DOI: 10.3389/fimmu.2020.574500
13. Bondarenko, K. R., Mavzyutov, A. R., Ozolinya, L. A. Indicators of antiendotoxin immunity in preeclampsia. *Clinical laboratory diagnostics*. 2014;59(7):55-57. (In Russ.)
14. Zhao Y. [et al.] The effect of gut microbiota dysbiosis on patients with preeclampsia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;12: 1022857. (in Engl) DOI: 10.3389/fcimb.2022.1022857

УДК 616.516:616.311:615.831

© Коллектив авторов, 2025

В.Ю. Ханалиев, М.Н. Меджидов, С.Т. Гусейнова, Г.М-А. Будайчиев
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Махачкала

Цель. Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) в составе комплексного лечения специфических язвенных поражений слизистой оболочки рта при туберкулезе полости рта.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное клиническое исследование с участием 60 пациентов, рандомизированных на две группы: основную (n=30, ФДТ + химиотерапия) и контрольную (n=30, только химиотерапия). Оценка эффективности включала клинико-морфологические, микробиологические и гистологические показатели. ФДТ проводилась с применением метиленового синего (1%) и диодного лазера (660 нм, 100 мВт, 2 минуты).

Результаты. У пациентов основной группы отмечены статистически значимое сокращение сроков эпителизации язв (p=0,003), уменьшение воспалительной инфильтрации (p=0,007) и улучшение регенерации тканей (p=0,001). В основной группе бактериальная нагрузка снижалась быстрее (p<0,001). Гистологический анализ выявил более активное формирование грануляционной ткани (p=0,012) и снижение экспрессии *Mycobacterium tuberculosis* (p=0,002).

Заключение. ФДТ в сочетании с химиотерапией значительно ускоряет заживление тканей, снижает воспаление и бактериальную нагрузку, что делает ее перспективным методом лечения туберкулезных поражений слизистой оболочки рта.

Ключевые слова: туберкулез полости рта, фотодинамическая терапия, лазерная терапия, клинико-морфологическая динамика, *Mycobacterium tuberculosis*, язвенные поражения слизистой оболочки рта.

V.Yu. Khanaliev, M.N. Medzhidov, S.T. Guseynova, G.M-A. Budaychiev
EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY
IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF SPECIFIC
ULCERATIVE LESIONS OF THE ORAL MUCOSA IN TUBERCULOSIS

Objective. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) as part of the comprehensive treatment of specific ulcerative lesions of the oral mucosa in tuberculosis.

Material and methods. A prospective cohort clinical study was conducted involving 60 patients (36 men, 24 women, mean age – 42.8±5.6 years old) randomized into two groups: the main group (n=30, PDT + chemotherapy) and the control group (n=30, chemotherapy only). Treatment efficacy was assessed using clinical, microbiological, and histological parameters. PDT was performed with methylene blue (1%) and a diode laser (660 nm, 100 mW, 2 minutes).

Results. The main group demonstrated significantly faster ulcer epithelialization (p=0.003), reduced inflammatory infiltration (p=0.007), and improved tissue regeneration (p=0.001). Bacterial load decreased more rapidly in the PDT group (p<0.001). Histological analysis revealed enhanced granulation tissue formation (p=0.012) and lower *Mycobacterium tuberculosis* expression (p=0.002).

Conclusion. PDT combined with chemotherapy significantly accelerates tissue healing, reduces inflammation and lowers bacterial load, making it a promising method for the treatment of tuberculosis-related ulcerative lesions of the oral mucosa.

Key words: oral tuberculosis, photodynamic therapy, laser therapy, clinical-morphological dynamics, *Mycobacterium tuberculosis*, ulcerative mucosal lesions.

Туберкулез остается глобальной проблемой здравоохранения, касающийся миллионов людей [5]. Помимо поражения легких, микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) способны вызывать специфические изменения в полости рта. Среди них нередко встречаются язвенные формы, характеризующиеся хроническим течением, разрушением мягких тканей и устойчивостью к стандартным методам лечения [6]. Эти поражения могут быть первичными, возникающими в результате прямой инокуляции микобактерий, или вторичными, вследствие гематогенного или лимфогенного распространения инфекции из основного очага [8]. Клиническая диагностика туберкулезных язв ротовой полости затруднена из-за их сходства с другими гранулематозными заболеваниями, а стандартные терапевтические подходы часто оказываются малоэффективными, особенно у пациентов с лекарственно-устойчивыми формами инфекции [2]. Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой перспективный метод лечения инфекционных и воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, основанный на применении фотосенсибилизаторов и лазерного излучения определенной длины волны для избирательного уничтожения патогенных микроорганизмов и патологически измененных клеток [1]. В ряде исследований доказана эффективность ФДТ в стоматологии при лечении кандидозных, бактериальных и вирусных инфекций [3]. Однако ее роль в комплексной терапии туберкулезных язв остается недостаточно изученной [7]. Современные фотосенсибилизаторы обладают выраженными бактерицидными действиями против *Mycobacterium tuberculosis*, что открывает новые перспективы в их применении для локального лечения туберкулезных поражений полости рта [4].

Цель исследования – оценить эффективность фотодинамической терапии в комплексном лечении специфических язвенных поражений слизистой оболочки рта при туберкулезе на основе клинико-морфологических и микробиологических данных.

Материал и методы

Исследование проведено в формате проспективного когортного клинического испытания. В него были включены 60 пациентов (36 мужчин и 24 женщины, средний возраст – $42,8 \pm 5,6$ года) с подтвержденными специфическими язвенными поражениями слизистой оболочки рта туберкулезного генеза, госпитализированных в специализированные противотуберкулезные медицинские учреждения в пе-

риод с 2022 по 2024 годы. Пациенты были рандомизированы на две группы: пациенты основной группы ($n=30$) получали стандартную противотуберкулезную химиотерапию в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ), пациенты контрольной группы ($n=30$) получали только стандартную противотуберкулезную терапию без применения ФДТ. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 65 лет, лабораторно подтвержденный диагноз туберкулеза, наличие специфических язвенных поражений слизистой оболочки рта и отсутствие противопоказаний к ФДТ. Исключались пациенты с ВИЧ-инфекцией в стадии выраженного иммунодефицита, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями полости рта, а также лица, отказавшиеся от участия в исследовании. Терапия в обеих группах проводилась в соответствии с международными стандартами лечения туберкулеза и включала изониазид (5 мг/кг), рифампицин (10 мг/кг), пирразинамид (25 мг/кг) и этамбутол (15 мг/кг). В основной группе дополнительно применялась локальная ФДТ с использованием метиленового синего в концентрации 1%, который наносился аппликационно на пораженные участки слизистой оболочки рта за 15 минут до лазерного облучения. В качестве источника излучения использовался диодный лазер длиной волны 660 нм, мощностью 100 мВт, с экспозицией 2 минуты на каждый очаг. Курс включал 5 сеансов с интервалом 48 часов. Эффективность лечения оценивалась на основании клинико-морфологических, микробиологических и гистологических показателей. Клинико-морфологическая динамика оценивалась по скорости эпителизации язвенных дефектов, уменьшению воспалительной инфильтрации и общей регенерации пораженных тканей. Для микробиологической оценки использовался количественный анализ бактериальной нагрузки на среде Левенштейна–Йенсена, морфологическое исследование включало гистологическое изучение биоптатов с окрашиванием гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимической детекции *Mycobacterium tuberculosis*.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS v.26.0. Для анализа количественных данных применялся t-критерий Стьюдента, для сравнения категориальных переменных использовался χ^2 -критерий. Статистическая значимость различий принималась при уровне $p < 0,05$. Контроль ошибок осуществлялся путем расчета мощности вы-

борки ($\geq 80\%$) и применением метода коррекции по Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Анализ клинико-морфологической динамики показал, что применение фотодинамической терапии (ФДТ) в сочетании с химиотерапией способствовало более быстрой регенерации тканей, уменьшению воспалительной инфильтрации и ускоренной эпителизации язвенных дефектов по сравнению с изолированным применением стандартной противотуберкулезной терапии. Основные различия между группами проявились в значительном сокращении сроков эпителизации, уменьшении выраженности воспалительной реакции и повышенной эффективности восстановления структур слизистой оболочки. Сравнительные данные по ключевым клиническим показателям, отражающим динамику регенеративных процессов, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-морфологическая динамика

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Скорость эпителизации, дни	10,2	15,6	0,003
Уменьшение воспалительной инфильтрации, баллы	1,8	2,7	0,007
Общая регенерация тканей, %	85,4	67,9	0,001

Результаты анализа демонстрируют, что у пациентов, получавших ФДТ в дополнение к стандартной химиотерапии, сроки эпителизации язвенных дефектов были статистически значимо короче, что указывает на ускоренное восстановление целостности слизистой оболочки. Отмечено значительное снижение воспалительной инфильтрации у пациентов основной группы по сравнению с контрольной, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте ФДТ. Общая регенерация тканей у пациентов основной группы была существенно выше, что подтверждает эффективность комплексного подхода в лечении специфических язвенных поражений слизистой оболочки рта при туберкулезе. Достоверность различий подтверждена статистическим анализом, в котором р-значение для всех параметров не превышало 0,01, что указывает на высокую степень значимости выявленных эффектов. Таким образом, сочетание ФДТ с химиотерапией обеспечивает более благоприятный клинический исход и ускоренное заживление пораженных тканей, что позволяет рассматривать данный метод в качестве перспективного компонента комплексного лечения данной патологии.

Оценка микробиологической эффективности проводилась на основе количественной динамики бактериальной нагрузки, определенной путем посева биоптатов на среду Левенштейна-Йенсена. Анализ показал, что сочетание фотодинамической терапии (ФДТ) с противотуберкулезной химиотерапией обеспечило более выраженное снижение концентрации жизнеспособных микобактерий по сравнению с монотерапией. Различия между группами становились статистически значимыми уже на 7-й день терапии и продолжали нарастать вплоть до 30-го дня наблюдения. В табл. 2 представлены данные по динамике бактериальной нагрузки в основной и контрольной группах.

Таблица 2

Микробиологическая эффективность

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Бактериальная нагрузка (КОЕ/мл) до лечения	850000	830000	0,67
на 7-й день лечения	530000	680000	0,02
на 14-й день ->-	210000	390000	0,004
на 21-й день ->-	87000	210000	0,001
на 30-й день ->-	24000	75000	0,0005

Полученные данные демонстрируют, что в первые 7 дней лечения снижение бактериальной нагрузки было умеренным и не достигало критических различий между группами. Однако на 14-й день наблюдалось значительное преимущество в основной группе, в которой уровень жизнеспособных микобактерий снизился почти вдвое по сравнению с контрольной группой, что подтверждается статистически значимым р-значением. К 21-му и 30-му дням эффект продолжал усиливаться, а различия между группами становились еще более выраженными. Высокая эффективность ФДТ связана с ее способностью разрушать клеточные мембраны *Mycobacterium tuberculosis*, что дополняет действие стандартной химиотерапии и ускоряет элиминацию патогена. На 30-й день бактериальная нагрузка в основной группе снизилась более чем в 35 раз от исходного уровня, тогда как в контрольной группе этот показатель уменьшился только в 11 раз. Эти данные свидетельствуют о том, что фотодинамическая терапия значительно усиливает антибактериальный эффект химиотерапии, обеспечивая более быстрое и выраженное подавление инфекции. Статистический анализ показал, что различия между группами становятся статистически значимыми уже на 7-й день терапии ($p=0,02$) и продолжают увеличиваться вплоть до 30-го дня ($p<0,001$). Это подтверждает высокую

эффективность ФДТ в качестве дополнительного метода лечения специфических язвенных поражений слизистой оболочки рта при туберкулезе и демонстрирует перспективность ее клинического применения.

Гистологический и иммуногистохимический анализы позволили выявить существенные различия в структуре тканей и выраженности воспалительного процесса между основной и контрольной группами. Применение фотодинамической терапии (ФДТ) в сочетании с химиотерапией способствовало значительному уменьшению воспалительной инфильтрации, ускоренному формированию грануляционной ткани и снижению количества эпителиоидных гранул. Иммуногистохимическое исследование показало, что экспрессия *Mycobacterium tuberculosis* в биоптатах слизистой оболочки рта была значительно ниже в основной группе. В табл. 3 представлены количественные показатели гистологического и иммуногистохимического анализов.

Таблица 3

Гистологический и иммуногистохимический анализы

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Степень воспалительной инфильтрации, баллы	1,4	2,5	0,005
Площадь грануляционной ткани, %	78,6	63,2	0,012
Наличие эпителиоидных гранул, %	12,5	28,7	0,008
Иммуногистохимическая экспрессия <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , баллы	0,8	2,3	0,002

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основной группе наблюдалось значительное уменьшение воспалительной инфильтрации, что подтверждает выраженный противовоспалительный эффект ФДТ. Площадь грануляционной ткани в основной группе

была значительно выше, что указывает на более активное восстановление слизистой оболочки рта и формирование зрелой соединительной ткани. Напротив, в контрольной группе наблюдалась более высокая численность эпителиоидных гранул, что может свидетельствовать о более выраженной хронической воспалительной реакции и замедленном заживлении. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал значительное снижение экспрессии *Mycobacterium tuberculosis* в основной группе, что коррелирует с данными микробиологического исследования. Этот эффект может быть связан с усиленной элиминацией микобактерий под воздействием фотодинамической терапии, что приводит к более выраженному очищению пораженных тканей от инфекционного агента. Статистический анализ показал достоверные различия между группами по всем изучаемым параметрам. Значение p в пределах 0,005–0,012 подтверждает высокую степень значимости полученных данных, что свидетельствует о высокой эффективности ФДТ в составе комплексного лечения специфических язвенных поражений слизистой оболочки рта при туберкулезе.

Заключение

Результаты исследования подтверждают высокую эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) в составе комплексного лечения специфических язвенных поражений слизистой оболочки рта при туберкулезе. Применение ФДТ в сочетании с химиотерапией способствует ускоренному восстановлению поврежденных тканей, значительному снижению воспалительных процессов и выраженному сокращению бактериальной нагрузки, что делает данный метод перспективным направлением в лечении данной патологии.

Сведения об авторах статьи:

Ханалиев Висампаша Юсупович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии, ректор ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: dgma@list.ru.

Меджидов Меджид Нисреддинович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: medzhidov_mn@mail.ru.

Гусейнова Сабина Тагировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: dgma@list.ru.

Будайчиев Гасан Магомед-Алиевич – к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Адрес: 367009, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. E-mail: bgma05@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Potential of photodynamic therapy in the management of infectious oral diseases / C. Casu, G. Orrù // World J Exp Med. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 84284. – doi: 10.5493/wjem.v14.i1.84284.
2. Oral manifestation of tuberculosis: a case-report / B.C. de Souza, V.M. de Lemos, M.C. Munerato // Braz J Infect Dis. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 210-3. – doi: 10.1016/j.bjid.2015.12.001.
3. Efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis / Q. Hu, T. Li, J. Yang [et al.] // BMC Oral Health. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 802. – doi: 10.1186/s12903-023-03484-z.
4. Photoinactivation of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis* by Near-Infrared Radiation Using a Trehalose-Conjugated Heptamethine Cyanine / N.V. Kozobkova, M.P. Samstov, A.P. Lugovski [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, № 15. – P. 8505. – doi: 10.3390/ijms25158505.
5. Tuberculosis / M. Pai, M.A. Behr, D. Dowdy [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2016. – Vol. 2. – P. 16076. – doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
6. Oral tuberculosis – Current concepts / S. Sharma, J. Bajpai, P.K. Pathak [et al.] // J Family Med Prim Care. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 1308-1312. – doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_97_19.

7. Development of photodynamic therapy in treating oral diseases / L. Wang, Q. Chen, D. Liu // Front Oral Health. – 2025. – Vol. 5. – P. 1506407. – doi: 10.3389/froh.2024.1506407.
8. Oral tuberculosis / Y.H. Wu, J.Y. Chang, A. Sun, C.P. Chiang // J Formos Med Assoc. – 2017. – Vol. 116, № 1. – P. 64-65. – doi: 10.1016/j.jfma.2016.10.016.

REFERENCES

1. Casu C., Orrù G. Potential of photodynamic therapy in the management of infectious oral diseases. World J Exp Med. 2024;14(1):84284. (in Engl) doi: 10.5493/wjem.v14.i1.84284.
2. de Souza B.C., de Lemos V.M., Munerato M.C. Oral manifestation of tuberculosis: a case-report. Braz J Infect Dis. 2016;20(2):210-3. (in Engl) doi: 10.1016/j.bjid.2015.12.001.
3. Hu Q., Li T., Yang J. [et al.] Efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2023;23(1):802. (in Engl) doi: 10.1186/s12903-023-03484-z.
4. Kozobkova N.V., Samtsov M.P., Lugovski A.P. [et al.] Photoinactivation of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium smegmatis by Near-Infrared Radiation Using a Trehalose-Conjugated Heptamethine Cyanine. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8505. (in Engl) doi: 10.3390/ijms25158505.
5. Pai M., Behr M.A., Dowdy D. [et al.] Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16076. (in Engl) doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
6. Sharma S., Bajpai J., Pathak P.K. [et al.] Oral tuberculosis – Current concepts. J Family Med Prim Care. 2019;8(4):1308-1312. (in Engl) doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_97_19.
7. Wang L., Chen Q., Liu D. Development of photodynamic therapy in treating oral diseases. Front Oral Health. 2025;5:1506407. (in Engl) doi: 10.3389/froh.2024.1506407.
8. Wu Y.H., Chang J.Y., Sun A., Chiang C.P. Oral tuberculosis. J Formos Med Assoc. 2017;116(1):64-65. (in Engl) doi: 10.1016/j.jfma.2016.10.016.

УДК 618.38

© М.Ю. Клявлиная, 2025

М.Ю. Клявлиная
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ
МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПУПОЧНОГО КАНАТИКА
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОСТНАТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: оценить характер и степень морфофункциональных изменений в структуре пупочного канатика по результатам постнатальных исследований, сравнить морфометрические показатели пуповины в антенатальном и постнатальном периодах.

Материал и методы. Объект исследования – пупочные канатики (n=150). Первоначально проводилась антенатальная морфометрия пуповины с помощью ультразвукового сканирования на аппарате Samsung Accuvix XG 2019. На последующем этапе использовались методы макро и микропрепарирования по В.П. Воробьеву. Из проксимального и срединного сегментов пуповины изготавливали коррозионные препараты, на основе которых в дальнейшем строили трехмерные компьютерные модели с помощью 3D сканера RangeVision Spectrum (Россия).

Результаты. Морфометрические показатели, полученные при ультразвуковом сканировании, статистически значимо превышают аналогичные параметры, зафиксированные в постнатальном периоде, полученные с использованием методов макро и микропрепарирования.

Выводы. В ранний послеродовой период пуповина претерпевает ряд морфометрических изменений, которые являются прямым следствием прекращения выполнения ее ключевых функций. Представленные нами диапазоны морфометрических показателей пупочного канатика демонстрируют значительную вариабельность, характерную для границ нормальной анатомической структуры.

Ключевые слова: морфология пуповины, сосуды пуповины, ультразвуковое исследование, макро и микропрепарирование, коррозионные препараты, трехмерное моделирование.

M.Yu. Klyavlina
DYNAMICS OF CHANGES IN MORPHOMETRIC PARAMETERS
OF THE UMBILICAL CORD BASED ON THE RESULTS OF POST-NATAL STUDIES

The aim of the study: to assess the nature and extent of morphofunctional changes in the structure of the umbilical cord based on the results of postnatal studies, to compare morphometric parameters of the umbilical cord in the antenatal and postnatal periods.

Material and methods. The object of the study was the umbilical cords (n = 150). Initially, antenatal morphometry of the umbilical cord was carried out using ultrasound scanning on a Samsung Accuvix XG 2019 device. At the next stage, the macro-micropreparation method according to V.P. Vorobyov was used. Corrosion preparations were made from the proximal and median segments of the umbilical cord, on the basis of which three-dimensional computer models were subsequently built using a RangeVision Spectrum 3D scanner (Russia).

Results. The morphometric parameters obtained by ultrasound scanning statistically significantly exceed similar parameters recorded in the postnatal period, obtained using macro-micropreparation methods.

Conclusions. In the early postpartum period, the umbilical cord undergoes a number of morphometric changes. They are a direct result of the cessation of its key functions. The ranges of morphometric parameters of the umbilical cord presented by us demonstrate significant variability, characteristic of the boundaries of the normal anatomical structure.

Key words: umbilical cord morphology, umbilical cord vessels, ultrasound examination, macro and micropreparation, corrosion preparations, three-dimensional modeling.

В структуре перинатальной смертности патология пупочного канатика является актуальной проблемой [1]. Пуповина представляет собой уникальную структуру, характеризующуюся динамичной сменой функциональной роли в перинатальном онтогенезе. В период внутриутробного развития пуповина выполняет критически важную функцию обеспечения газообмена, доставки питательных веществ и удаления продуктов метаболизма между органами матери и развивающимся плодом [2]. Данная транспортная функция осуществляется посредством кровеносных сосудов, интегрированных в структуру пупочного канатика. После рождения он подвергается запрограммированной редукции, утрачивая свою первоначальную физиологическую значимость. Таким образом, пуповина является примером органа, специализированно адаптированного для выполнения витальных функций в период внутриутробного развития.

Большинство морфологических исследований пупочного канатика проведены в постнатальном периоде и направлены на выявление патологических изменений [3,4]. При этом, как известно, ткани после прекращения выполнения своей функции претерпевают ряд деструктивных изменений [2].

Объединение знаний о морфологических и функциональных особенностях пуповины, полученных в результате ее антенатального и постнатального изучения, может быть использовано для совершенствования акушерской тактики, улучшения мониторинга состояния плода во время беременности и родов, а также для разработки новых методов профилактики и лечения осложнений. Исследование пуповины актуально не только для акушерской практики, но и для разработки технологий регенеративной медицины. В частности, вартонов студень и кровь пупочной вены являются источником биологического материала для клеточной терапии [5,6]. В ряде публикаций подчеркивается терапевтическая эффективность мезенхимальных стромальных клеток, полученных из пуповины, и их потенциальные преимущества перед другими источниками [5,7,8]. Для эффективного выделения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) из пупочного канатика необходимы знания его анатомической структуры с акцентом на вартонов студень как на основной источник МСК. Процедура забора тканей для выделения МСК обычно проводится в постнатальном периоде, что обуславливает необходимость учета изменений, происходящих в раннем послеродовом периоде.

Цель исследования – оценить характер и степень морфофункциональных изменений в структуре пупочного канатика по результатам постнатальных исследований, сравнить морфометрические показатели пуповины в антенатальном и постнатальном периодах.

Материал и методы

Объект исследования – пупочные канатики (n=150). Критерии включения в исследование были следующие: доношенный гестационный возраст, роды через естественные родовые пути, протекающие без осложнений, отсутствие осложнений беременности и тяжелой соматической патологии. Критерием исключения из исследования послужил отказ пациенток. Локальный этический комитет ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Минздрава России от 23.10.2024 заключил, что проводимое научное исследование соответствует общепринятым нормам морали, требованиям соблюдения прав, интересов и личного достоинства, принимающих участие в исследовании согласно «ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика». Забор биологического материала проводился с письменного согласия рожениц с дальнейшей транспортировкой в течение 12 часов в изотоническом растворе натрия хлорида.

С точки зрения методологии морфологического исследования выбранный нами объект – пупочный канатик – является уникальным. Исследователь имеет возможность проследить на одном и том же объекте морфофункциональные особенности как в функционирующем (антенатальном), так и нефункционирующем (постнатальном) состоянии.

В ходе данного исследования первоначально проводилась антенатальная морфометрия пуповины с помощью ультразвукового сканирования на аппарате Samsung Accuvix XG 2019. Далее выполнялся этап макромикропрепарирования пуповины по В.П. Воробьеву на кафедре анатомии человека ФГБОУ ВО «Башкирского государственного медицинского университета» Минздрава России. Замер морфометрических показателей на трех сегментах пуповины: окружность пуповины, внутренний диаметр пупочных сосудов, толщина сосудистых стенок – проводился в компьютерной программе ImageJ. Массу пуповины, вартонова студня, пупочных сосудов фиксировали на лабораторных весах Mer 122ACFJR-150.005 LCD. Длину пупочного канатика измеряли с помощью сантиметровой ленты.

Из проксимального и срединного сегментов пуповины изготавливали коррозионные препараты, на основе которых в дальнейшем строили трехмерные компьютерные модели с помощью 3D сканера RangeVision Spectrum (Россия). Обработка данных проводилась в программе ScanCenter NG 2022. Редактирование полученной 3D модели выполнено с помощью программы для создания и

корректировки трехмерных моделей – Blender 4.2 LTS.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10.

Результаты

По результатам настоящего исследования зарегистрирована база данных: «Морфометрические показатели пуповины и ее сосудов доношенных новорожденных» [9].

Таблица

Морфометрические показатели пупочного канатика (Me [Q5; Q95])

Морфометрические показатели	Ультразвуковой метод исследования	Макро-микропрепарирование	Морфометрия коррозионных препаратов	Морфометрия трехмерной компьютерной модели
Длина пуповины, см	-	54,5 [40,6; 68,0]	-	-
Индекс извитости	-	0,17 [0; 0,3]	-	-
Масса пуповины, г	-	46 [29,1; 70,5]	-	-
Масса вартонова студня, г	-	33 [21; 51,5]	-	-
Масса артерий, г	-	7,0 [3,6; 12]	-	-
Масса вены, г	-	5,0 [2,0; 8,0]	-	-
Окружность пуповины в проксимальном сегменте, см	5,0 [4,2; 6,1]	4,0 [3,2; 5,1]	-	-
Окружность пуповины в срединном сегменте, см	4,8 [4,0; 6,0]	4,1 [3,3; 5,1]	-	-
Окружность пуповины в дистальном сегменте, см	4,7 [4,0; 5,6]	3,6 [3,3; 4,8]	-	-
Внутренний диаметр правой пупочной артерии в проксимальном сегменте, мм	4,4 [2,9; 5,5]	2,1 [1,2; 3,4]	4,4 [3,2; 5,0]	4,4 [3,2; 5,0]
Внутренний диаметр правой пупочной артерии в срединном сегменте, мм	4,3 [2,9; 5,5]	2,1 [1,2; 3,2]	4,3 [3,2; 5,0]	4,3 [3,2; 5,0]
Внутренний диаметр правой пупочной артерии в дистальном сегменте, мм	4,3 [2,9; 5,4]	2,1 [1,2; 3,2]	-	-
Внутренний диаметр левой пупочной артерии в проксимальном сегменте, мм	4,4 [2,9; 5,4]	2,2 [1,1; 3,2]	4,4 [3,2; 5,1]	4,4 [3,2; 5,1]
Внутренний диаметр левой пупочной артерии в срединном сегменте, мм	4,3 [2,9; 5,3]	2,1 [1,1; 3,2]	4,3 [3,2; 5,0]	4,3 [3,2; 5,0]
Внутренний диаметр левой пупочной артерии в дистальном сегменте, мм	4,2 [2,9; 5,3]	2,0 [1,1; 3,2]	-	-
Внутренний диаметр пупочной вены в проксимальном сегменте, мм	7,4 [6,3; 8,5]	4,5 [2,7; 7,6]	7,3 [6,4; 8,5]	7,3 [6,4; 8,5]
Внутренний диаметр пупочной вены в срединном сегменте, мм	7,4 [6,3; 8,5]	4,5 [2,7; 7,6]	7,3 [6,4; 8,5]	7,3 [6,4; 8,5]
Внутренний диаметр пупочной вены в дистальном сегменте, мм	7,4 [6,3; 8,5]	4,5 [2,6; 7,5]	-	-
Толщина стенки правой пупочной артерии в проксимальном сегменте, мм	-	0,5 [0,2; 0,9]	-	-
Толщина стенки правой пупочной артерии в срединном сегменте, мм	-	0,5 [0,2; 0,9]	-	-
Толщина стенки правой пупочной артерии в дистальном сегменте, мм	-	0,4 [0,2; 0,8]	-	-
Толщина стенки левой пупочной артерии в проксимальном сегменте, мм	-	0,5 [0,2; 0,8]	-	-
Толщина стенки левой пупочной артерии в срединном сегменте, мм	-	0,5 [0,3; 0,9]	-	-
Толщина стенки левой пупочной артерии в дистальном сегменте, мм	-	0,4 [0,2; 0,8]	-	-
Толщина стенки пупочной вены в проксимальном сегменте, мм	-	0,3 [0,1; 0,7]	-	-
Толщина стенки пупочной вены в срединном сегменте, мм	-	0,3 [0,1; 0,7]	-	-
Толщина стенки пупочной вены в дистальном сегменте, мм	-	0,3 [0,1; 0,6]	-	-

В таблице отражены морфометрические показатели пупочного канатика, полученные при помощи различных методов исследования в антенатальном и постнатальном периодах. Данная таблица подготовлена на основе указанной выше базы данных, которая включает в себя макроскопические, макро-микроскопи-

ческие и микроскопические параметры пуповины в целом и ее сосудистого русла.

По результатам нашего исследования, представленным в таблице, все пуповины имели нормальную длину – 54,5 [40,6; 68,0] см. При этом индекс извитости претерпевал различные колебания – 0,17 [0; 0,3] Согласно ста-

тистическому анализу, медианное значение индекса извитости пуповины отражало среднюю величину в исследуемой выборке. При этом, пуповины, характеризующиеся отсутствием спирализации или гипоизвитые, попадали в нижний пятый процентиль распределения. Напротив, пуповины с чрезмерной извитостью (гиперизвитые) относились к верхнему 95-ому процентилю распределения. Несмотря на экстремальные значения индекса извитости пуповины, течение родов не осложнялось. Число левозакрученных пуповин (75%) превысило число правозакрученных (19%). В нашем исследовании 5% пуповин не имели витков на протяжении длины, в 1% случаев ход витков менял свое направление.

Масса пуповины в основном зависела от количества эмбриональной слизистой соединительной ткани. По результатам нашего исследования масса вартонова студня в среднем превысила массу пупочных артерий в пять раз, а массу вены – семь раз.

Толщина сосудистой стенки правой и левой пупочных артерий по критерию Вилкоксона ($p > 0,05$) не имела статистически значимых отличий. В то время как толщина сосудистой стенки пупочных артерий превышала толщину сосудистой стенки пупочной вены.

Согласно критерию Вилкоксона ($p < 0,05$) морфометрические показатели, полученные при ультразвуковом сканировании, статистически значимо превышают аналогичные параметры, зафиксированные в постнатальном периоде, полученные с использованием методов макро-микропрепарирования. Наблюдаемые изменения не являются случайными. Они отражают закономерные процессы, происходящие в пуповине в раннем послеродовом периоде. В то же время, статистически значимых различий между параметрами, полученными с помощью ультразвуковых измерений, и аналогичными параметрами, измеренными на коррозионных препаратах и 3D-моделях, не выявлено. Заполнение сосудистого русла полимерным материалом в ходе изготовления коррозионных препаратов в постнатальном периоде, вероятно, является подобием предшествующего функционального полнокровия сосудов пуповины в антенатальном периоде. Из этого следует, что коррозионные препараты адекватны для создания точных 3D-моделей и соответствуют морфометрическим параметрам функционирующих сосудов пуповины.

Обсуждение

В процессе развития плаценты различают стадии дифференцирования, роста, зре-

лости и старения [2]. По-видимому, в силу тесной интеграции плаценты и пуповины в единый физиологический контур, процессы их морфофункциональных регрессивных изменений характеризуются параллелизмом. Регресс всего комплекса тканей пуповины в раннем послеродовом периоде происходит стремительно и приводит к значимому уменьшению морфометрических показателей по результатам макро-микропрепарирования по сравнению с данными ультразвукового исследования. В литературе также отмечается, что данные, полученные с помощью ультразвукового метода исследования несколько завышены, чем при патологоанатомическом исследовании [10]. Автор связывает это с функциональным полнокровием сосудов пуповины в прижизненном исследовании и с контракцией тканей после фиксации при патологоанатомическом исследовании [10].

К наиболее значимым параметрам, которые обеспечивают адекватное фетоплацентарное кровообращение относятся: длина пуповины, индекс извитости, диаметр пуповины и пупочных сосудов. Целый ряд публикаций посвящен длине пуповины. Патологически короткой пуповина считается при длине менее 40 см, а длинной более 50-90 см [11]. Полученные нами доверительные интервалы совпадают с вышеуказанными значениями (см. таблицу).

Особенностью анатомического строения сосудов пуповины является извитость их артерий. При этом две артерии обвиваются вокруг пупочной вены [12]. За норму принято считать 0,2 витка на 1 см или 1 виток на 5 см пуповины [11]. По результатам нашего исследования зафиксировано физиологическое течение беременности и родов через естественные родовые пути как с гипоизвитой, так и с гиперизвитой пуповиной. Очевидно, что нормальное количество вартонова студня в пуповине оказывает компенсаторное воздействие на аномальную извитость (гипо- или гиперизвитость) пупочного канатика. Как известно, вартонов студень защищает от механических и инфекционных поражений [13]. Следовательно, полученные нами доверительные интервалы диаметра пуповины и массы вартонова студня характеризуют нормальную вариантную анатомию данного провизорного органа (см. таблицу).

Значение диаметра пупочных сосудов и пуповины варьирует в различных литературных источниках [14,15]. Предположительно разброс данного морфометрического параметра связан с генетической предрасполо-

женностью и фенотипической изменчивостью каждого индивида. В литературе нам не встречались классификации и нормативные документы, которые устанавливают норму диаметра пупочных сосудов доношенных, здоровых новорожденных. Следовательно, полученные нами и другими авторами данные отображают границы вариантной анатомии пупочного канатика [9] и в будущем могут быть использованы для создания единой классификации.

Использование в анатомии различных методов исследования на одном и том же объекте, в нашем случае, пуповина, дает возможность расширения границ нормальных морфологических параметров. Исследование объекта при помощи ультразвукового сканирования дает возможность внедрения новых знаний в клиническую практику врача. Классические анатомические методы исследования (макро-микропрепарирование по В.П. Воробьеву) позволяют изучить те анатомические структуры, которые невозможно полноценно визуализировать во время ультразвуковой диагностики (масса вартонова студня, пупочных артерий и вены, толщина сосудистой стенки, длина пуповины на всем протяжении). Изготовление коррозионных препаратов позволяет построить точные трехмерные компьютерные модели, которые могут использоваться для проведения функциональных экспериментов, включая моделирование родовой деятельности.

Выводы

В ранний послеродовой период пуповина претерпевает ряд морфометрических изменений, которые характеризуются статистически значимыми различиями по сравнению с ее состоянием до родов и в период функционирования. Эти изменения являются прямым следствием прекращения выполнения пуповиной ее ключевых функций, включая газообмен, транспорт питательных веществ и выведение продуктов метаболизма.

Представленные нами диапазоны морфометрических показателей пупочного канатика демонстрируют значительную варибельность, характерную для границ нормальной анатомической структуры.

Коррозионные препараты являются адекватным и достоверным материалом для построения трехмерных компьютерных моделей сосудов пуповины.

Сопоставимость морфометрических характеристик пуповины, полученных при витальном исследовании и с установленными посредством анализа трехмерных моделей, свидетельствует о высокой степени валидности использования компьютерных трехмерных моделей для проведения искусственных функциональных проб. Это подразумевает, что моделирование гемодинамических и других физиологических процессов, происходящих в пуповине, с использованием данных трехмерных моделей позволит достичь высокой степени приближения к *in vivo* условиям.

Сведения об авторе статьи:

Клявлиная Мария Юрьевна – аспирант кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: Gradusova.maria@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Felicia, G. Vascular abnormalities of the umbilical cord / G. Felicia // *Medicus*. – 2022. – № 1(43). – С. 6-13.
2. Надеев, А.П. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: клинико-экспериментальное исследование / А.П. Надеев, В.А. Шкурупий, И.О. Маринкин. – Новосибирск: Наука, 2014. – С. 91-92.
3. Морфометрические параметры плаценты и пуповины при доношенной беременности / А.Л. Карпов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 99. – С. 123-128.
4. Попова, И.Г. Патоморфологические и биохимические особенности эндотелия сосудов пуповины при беременности, осложненной преэклампсией / И.Г. Попова, Е.В. Проценко, О.Г. Ситникова [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2022. – Т. 28, № 6. – С. 44–52. – DOI: 10.17116/repro20222806144
5. Davies, J.E. Concise Review: Wharton's Jelly: The Rich, but Enigmatic, Source of Mesenchymal Stromal Cells / J.E. Davies, J.T. Walker, A. Keating // *Stem Cells Transl Med*. – 2017. – Vol. 6, № 7. – P. 1620-1630. – DOI: 10.1002/sctm.16-0492.
6. Bao, Y. Comparison of Different Culture Conditions for Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Wharton's Jelly for Stem Cell Therapy / Y. Bao, S. Huang, Z. Zhao // *Turk J Haematol*. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 67-69. – DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0439.
7. Joerger-Messerli, M.S. Mesenchymal stem cells from Wharton's jelly and amniotic fluid / M.S. Joerger-Messerli, C. Marx, B. Oppliger [et al.] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2016. – Vol. 31. – P. 30–44.
8. Abbaszadeh, H. Regenerative potential of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: A new horizon of stem cell therapy / H. Abbaszadeh, F. Ghorbani, M. Derakhshani [et al.] // *J Cell Physiol*. – 2020. – Vol. 235, № 12. – P. 9230-9240. – DOI: 10.1002/jcp.29810.
9. Морфометрические показатели пуповины и ее сосудов доношенных новорожденных: свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620664 Российской Федерация / М. Ю. Клявлиная, Р. Т. Нигматуллин, Д. Ю. Рыбалко, А. В. Масленников; заявл. 27.01.2025, опубл. 10.02.2025.
10. Глуховец, И. Б. Органо- и гистометрические показатели пуповины в норме и при патологии беременности / И. Б. Глуховец // *Архив патологии*. – 2010. – Т. 72, № 6. – С. 38-40.
11. Патологическое строение пуповины: что находится за рамками рутинного ультразвукового исследования при врожденном пороке сердца у плода / Т.А. Ярыгина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2024. – № 9. – С. 12-21 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.195>.
12. Nikkels, P.G.J., Peres, L.C. Umbilical Cord Coiling: A Practical Guide. 2019. DOI:10.1007/978-3-319-97214-5_47.

13. Митрофанова, И. В. Варианты макро-микрoанатoмии пуповины при беременности после экстракорпорального оплодотворения / И. В. Митрофанова, Е. Д. Луцай // Оренбургский медицинский вестник. – 2023. – Т. 11, № 3(43). – С. 54-59.
14. Формирование и патология плаценты / Под ред. В.И.Краснопольского. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2007. - 112 с.
15. Alsatou, A. Clinico-morphological aspects and outcomes of the lean umbilical cord / Alsatou A, Petrovici V, Corolcova N. // Mold Med J. - 2020. - Vol. 63, № 2. - P. 25-30. doi: 10.5281/ zenodo.3865990.

REFERENCES

1. Felicia G. Vascular abnormalities of the umbilical cord. *Medicus*. 2022;(1(43)):6-13. (in Engl)
2. Nadeyev AP, Shkurupiy VA, Marinkin IO. Pechen' i platsenta v peri-i postnatal'nyy periody pri patologii: kliniko-eksperimental'noye issledovaniye (Liver and placenta in the peri- and postnatal periods in pathology: a clinical and experimental study). Novosibirsk: Nauka; 2014: 91-92. (in Russ)
3. Karpov AL, Karpov NO, Mostovoy AV, Kondakova NN. Morphometric parameters of the placenta and umbilical cord in term pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2015;99:123-128. (in Russ)
4. Popova IG, Protsenko YeV, Sitnikova OG, Nazarov SB, Kuz'menko GN, Kharlamova NV. Pathomorphological and biochemical features of the umbilical cord vessels endothelium in pregnancy complicated by preeclampsia. *Problemy reproduktivnoy [Problems of Reproduction]*. 2022;28(6):44-52. Available from: <https://doi.org/10.17116/repro20222806144>. (in Russ)
5. Davies JE, Walker JT, Keating A. Concise Review: Wharton's Jelly: The Rich, but Enigmatic, Source of Mesenchymal Stromal Cells. *Stem Cells Transl Med*. 2017 Jul;6(7):1620-1630. (in Engl) doi: 10.1002/sctm.16-0492.
6. Bao Y, Huang S, Zhao Z. Comparison of Different Culture Conditions for Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Wharton's Jelly for Stem Cell Therapy. *Turk J Haematol*. 2020 Feb 20;37(1):67-69. (in Engl) doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.0439.
7. Joergel-Messerli MS, Marx C, Oppliger B, et al. Mesenchymal stem cells from Wharton's jelly and amniotic fluid. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 31:30-44. (in Engl)
8. Abbaszadeh H, Ghorbani F, Derakhshani M, Movassaghpour AA, Yousefi M, Talebi M, Shamsasenjan K. Regenerative potential of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: A new horizon of stem cell therapy. *J Cell Physiol*. 2020 Dec;235(12):9230-9240. doi: 10.1002/jcp.29810. (in Engl)
9. Klyavlina MYu, Nigmatullin RT, Rybalko DYU, Maslennikov AV. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii bazy dannykh № 2025620664 Rossiyskaya Federatsiya. Morfometricheskiye pokazateli pupoviny i yeye sosudov donoshennykh novorozhdennykh. (*Morphometric parameters of the umbilical cord and its vessels in full-term newborns: Certificate of state registration of database No. 2025620664 Russian Federation*). Zayavl. 27.01.2025: opubl. 10.02.2025. (in Russ)
10. Glukhovets IB. Organo- i gistometricheskiye pokazateli pupoviny v norme i pri patologii beremennosti (*Organo- and histometric parameters of the umbilical cord in normal and pathological pregnancies*). *Arkhiv patologii*. 2010;72(6):38-40.
11. Yarygina TA, Gasanova RM, Marzoyeva OV, Sypchenko YeV, Leonova YeI, Lyapin VM, Shchegolev AI, Gus AI. Pathological structure of the umbilical cord: what is beyond routine ultrasound examination in congenital heart disease in the fetus. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]* 2024; 9: 12-21. Available from: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.195>. (in Russ)
12. Peter GJ Nikkels, Luiz Cesar Peres. Umbilical Cord Coiling: A Practical Guide. 2019. DOI:10.1007/978-3-319-97214-5_47. (in Engl)
13. Mitrofanova IV, Lutsay YeD. Variants of macro-microanatomy of the umbilical cord in pregnancy after in vitro fertilization. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik [Orenburg Medical Bulletin]*. 2023;11(3(43)):54-59. (in Russ)
14. Krasnopol'skogo VI, editor. Formirovaniye i patologiya platsenty (*Formation and pathology of the placenta*). Moscow: ОАО Izdatel'stvo «Meditsina»; 2007. (in Russ)
15. Alsatou A, Petrovici V, Corolcova N. Clinico-morphological aspects and outcomes of the lean umbilical cord. *Mold Med J*. 2020;63(2):25-30. (in Engl) doi: 10.5281/ zenodo.3865990.

УДК 616-01/09

© Коллектив авторов, 2025

Р.М. Файзуллина¹, А.В. Санникова^{1,2}, З.А. Шангареева¹,
А.Е. Чернышова², Л.В. Зиякаев¹, Л.А. Сафина¹

ТАБАКОКУРЕНИЕ, НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОДРОСТКОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР ПО ПОВОДУ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница №17», г. Уфа

Целью исследования было выявление табакокурения и степени никотиновой зависимости среди подростков исследуемой группы и оценка их качества жизни.

Материал и методы. Проведено исследование никотинового статуса у 64 подростков в возрасте 12 – 17 лет методами анкетирования и определения котинина в моче. Степень никотиновой зависимости определялась с помощью теста Фагерстрема. Качество жизни подростков оценивалось с использованием опросника «SF-36».

Результаты. По результатам исследования более 53% подростков пробуют курить, 4/5 из них становятся курильщиками. Средний возраст начала курения – 12,5 года. Более 20% курящих подростков курят ежедневно. У 91% подростков слабая никотиновая зависимость. У курящих подростков отмечены низкие показатели физического и ролевого функционирования, общего здоровья, социального и эмоционально-волевого функционирования. Низкий показатель общего физического компонента здоровья отражает низкую субъективную оценку общего состояния здоровья курящих подростков, приобщенных к табакокурению (p=0,009).

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы табакокурения среди детей и подростков.

Ключевые слова: табакокурение, подростки, анкетирование, котинин, никотиновая зависимость, качество жизни.

R.M. Fayzullina, A.V. Sannikova, Z.A. Shangareeva,
A.E. Chernyshova, L.V. Ziyakaev, L.A. Safina
**TOBACCO SMOKING, NICOTINE ADDICTION
AND THE QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS
HOSPITALIZED IN A PEDIATRIC HOSPITAL FOR SOMATIC DISEASES**

The aim of the study was to identify tobacco smoking and the degree of nicotine dependence among adolescents in the study group, and to assess their quality of life.

Material and methods. A study of smoking status in 64 adolescents from 12 to 17 years of age was conducted using questionnaires and determination of cotinine in urine. The degree of nicotine dependence was determined using the Fagerstrom test. The quality of life of adolescents was assessed using the SF-36 questionnaire.

Results. According to the results of the study, more than 53% of teenagers try to smoke, 4/5 of them become smokers. The average age of smoking initiation is 12.5 years. More than 20% of teenage smokers smoke daily. In 91% of cases, adolescents have very low nicotine dependence. Adolescents who smoke have low rates of physical and role functioning, general health, social and emotional-volitional functioning. The low indicator of the general physical component of health reflects a low subjective assessment of the general state of health of adolescents involved in tobacco smoking ($p=0.009$).

Conclusion. The data obtained indicate the need for further study of the problem of tobacco smoking among children and adolescents.

Key words: tobacco smoking, adolescents, questionnaire, cotinine, nicotine addiction, quality of life.

Табакокурение в настоящее время является значимой социальной и медицинской проблемой. Современные тенденции роста числа курящих детей и подростков прослеживаются во всем мире. Например, в Бельгии 50% подростков в возрасте 15 лет становятся курильщиками, в Италии – до 60%. По результатам обследования детей и подростков Global Youth Tobacco Survey (GYTS) по программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выявлено, что среди 14112 школьников 8-11-х классов более половины уже пробовали курить, а каждый второй из них стал курильщиком [1,2].

Выборочные социологические исследования в Российской Федерации показали, что курение среди школьников составляет от 30 до 50%. В Хабаровске число курящих подростков достигает 32,4%, в Пскове – 28,5%, в Красноярске распространенность курения среди мальчиков составляет 22,8%, среди девочек – 19,6%, в Чувашии курящих подростков составляют 15,1%, в Тульской области к 18-летнему возрасту пробуют курить 40% мальчиков и 32% девочек [3-5]. Дебют табакокурения в России в среднем приходится на возраст 10-14 лет [6].

По результатам анкетирования детей и подростков, проведенного в Республике Башкортостан, курильщиками себя признают лишь 2,5% опрошенных, однако с высокой вероятностью курят более 30%. Авторами исследования было показано, что 80% курящих составляют дети-подростки старше 12 лет. Каждый третий курящий ребенок употребляет курительные изделия ежедневно. Более 70% курящих детей предпочитают электронные сигареты и более 30% из них отмечают ухудшение в состоянии своего здоровья [7,8].

Современной тенденцией табакокурения является не только использование «классических», но и широкое распространение

электронных сигарет, что еще больше осложняет существующую проблему. Аэрозоли электронных сигарет содержат большое количество химических соединений, в том числе никотин. При этом уровень сывороточного котинина у пользователей электронных сигарет аналогичен уровню у традиционных курильщиков «классических» сигарет. В обзоре о последствиях воздействия электронных сигарет на здоровье человека отмечается, что при исследовании уровня никотина в электронных сигаретах имеет место широкий диапазон колебаний. Жидкости электронных сигарет содержат высокие концентрации никотина (до 100 мг/мл), оказывают выраженное токсическое влияние при вдыхании, проглатывании и местном воздействии на кожу, особенно у детей. А предполагаемая средняя летальная доза никотина для детей составляет лишь 10 мг, для взрослых – 30-60 мг [9].

Многими исследователями отмечено патологическое влияние курения на различные компоненты состояния здоровья, изменение качества жизни в целом, или указана причинная взаимосвязь табакокурения с развитием бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней желудочно-кишечного тракта, нервной системы [10-12]. В связи с незрелостью нервной системы у детей быстрее, чем у взрослых, формируется никотиновая зависимость [13].

Цель – выявить табакокурение и степень никотиновой зависимости среди подростков исследуемой группы и оценить качество жизни курящих подростков.

Материал и методы

Под наблюдением находились 64 подростка в возрасте 12-17 лет, госпитализированные в педиатрическое отделение Городской детской клинической больницы №17 города Уфа (ГДКБ №17) с острыми респираторными заболеваниями, хроническими болезнями

ми желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, заболеваниями вегетативной нервной системы. Все пациенты 15 лет и старше, а также законные представители подростков в возрасте 12-14 лет подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Первый этап исследования был направлен на выявление табакокурения среди подростков методом анкетирования и определения котинина в моче (n=64). «Анкета для изучения потребления табака подростками» содержала 6 вопросов о попытках курения, возрасте начала курения, количестве выкуренных сигарет, курении в настоящее время, наличии мотивации к курению и способах приобретения курительных изделий. Определение котинина (основного метаболита никотина) в моче проводилось с использованием «Полоски для иммунохроматографического выявления котинина в моче». Согласно инструкции полоска «ИммуноХром – КОТИНИН – Экспресс» предназначена для *in vitro* диагностики быстрого качественного выявления котинина в моче человека методом иммунохроматографического анализа. Чувствительность определения (минимально определяемая концентрация) составляет 200 нг/мл котинина. Время определения анализа – 5 минут. Каждая полоска используется для одного определения наличия котинина в моче человека. Интерпретация результатов: отрицательный результат – выявление двух параллельных полос розового цвета (в тестовой и контрольной зонах полоски), любой четкости и интенсивности окраски свидетельствует об отрицательном результате анализа, т. е. указывает на то, что в анализируемом образце мочи котинина нет или же его концентрация ниже порогового значения (200 нг/мл); положительный результат – выявление только одной полосы розового цвета в контрольной зоне свидетельствует о положительном результате анализа, т. е. указывает на то, что в анализируемом образце мочи концентрация котинина составляет 200 нг/мл или выше» [14].

На втором этапе исследования оценивалась степень никотиновой зависимости в группе курящих подростков, выявленных по результату анкетирования и или положительному результату анализа на котинин в моче (n=24). Определение степени никотиновой зависимости проводилось с помощью теста Фагерстрема, состоящего из 6 вопросов, ответы на которые оценивались в баллах от 0 до 3, результат теста определялся по сумме баллов (табл. 1).

Таблица 1
Определение степени никотиновой зависимости у подростков по тесту Фагерстрема

Баллы	Степень никотиновой зависимости
0-2	Очень слабая зависимость
3-4	Слабая зависимость
5	Средняя зависимость
6-7	Высокая зависимость
8-10	Очень высокая зависимость

Третий этап исследования включал оценку качества жизни в группах курящих и некурящих подростков 15-17 лет с использованием опросника «SF-36» (Health Status Survey), отражающего физический и психический компоненты здоровья (n=42). В 36 пунктах опросника сгруппированы восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, а все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Статистический анализ проводился в программе «Statistica 10,0». Качественные показатели были представлены в виде доли (%), p / N), количественные показатели – в виде Me [25%; 75%], основные показатели опросника «SF-36» – в виде M±SD. Для сравнения признаков между группами использовался U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента, Хи-квадрат Пирсона. Различия достигли статистической значимости при p < 0,05.

Результаты

Среди исследуемых 64 подростков девочек было 60,9% (n=39), мальчиков – 39,1% (n=25). Средний возраст подростков составил 14,5 [13,0;16,0] года. По результатам анкетирования по выявлению табакокурения 53,1% (n=34) респондентов иногда пробовали курить. Средний возраст, в котором подростки впервые пробовали курить, – 12,5 [12,0;14,0] года. Результаты опроса показали, что курят в настоящее время 34,4% (n=22) подростков. Согласно ответам респондентов среднее количество сигарет, которые они выкурили за всю жизнь, составило 35 [1;20]. Однако эти данные не стоит оценивать как достоверные, так как в большинстве случаев подростки предпочитают электронные сигареты, в частности многоразового использования и им, вероятно, трудно оценить их количество. Так, среди курящих подростков 72,7% (n=16) предпочитают электронные сигареты, 18,2% (n=4) – классические сигареты, 9,1% (n=2) употребляют и классические, и электронные средства доставки нико-

тина. Более 20% курящих подростков курят ежедневно, то есть являются постоянными курильщиками (табл. 2).

Таблица 2

Частота курения в группе курящих подростков по результатам анкетирования (n=24)	
Частота курения	Число курящих, %
Ежедневно	20,8
Реже 1 раза в день	37,6
Не менее 1 раза в неделю	8,3
Реже 1 раза в неделю	8,3
1 раз в месяц	4,2
Реже 1 раза в месяц	20,8

Анкетирование также выявило доступность курительных изделий (рис. 1).



Рис. 1. Доступность курительных изделий по результатам анкетирования

Ответы некурящих подростков показали очень низкую мотивацию к началу курения (рис. 2).

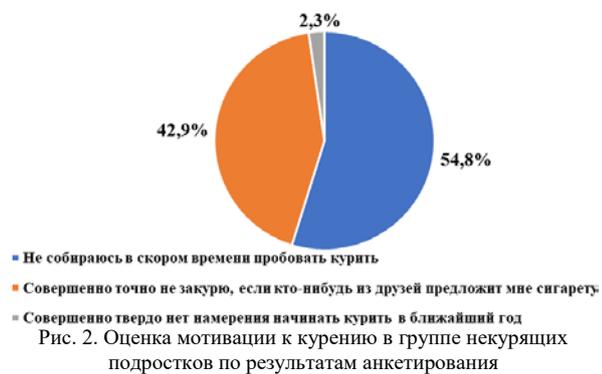


Рис. 2. Оценка мотивации к курению в группе некурящих подростков по результатам анкетирования

Число курящих подростков по данным анкетирования составило 34,4% (n=22), по результатам иммунохроматографического определения котинина в моче – 37,5% (n=24; $\chi^2=0,14$, $p>0,05$), то есть подростки в большинстве случаев признают себя курильщиками и открыто говорят об этом (рис. 3).

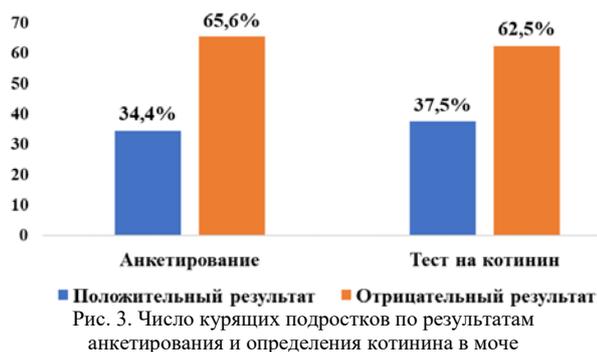


Рис. 3. Число курящих подростков по результатам анкетирования и определения котинина в моче

У курящих подростков, выявленных по результату анкетирования и / или положительному тесту на определение котинина в моче, оценивалась степень никотиновой зависимости (n=24). Тест Фагерстрема показал наличие очень слабой никотиновой зависимости у большинства курящих – 91,7% (n=22), слабой никотиновой зависимости – у 4,15%, средней никотиновой зависимости – у 4,15%.

Для оценки качества жизни подросткам 15-17 лет была предложена анкета «SF-36», (n=42). Количественно оценивались следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF) отражает влияние физического состояния на ограничение выполнения физических нагрузок.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), определяет влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность.
3. Интенсивность боли (Bodily pain – BR) указывает на влияние физической боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.
4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.
5. Жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.
6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional – RE), предполагает оценку влияния эмоционального состояния на выполнение работы или другой повседневной деятельности.
8. Психическое здоровье (Mental Health – MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций» [15].

Результаты опросника SF-36 были представлены в виде суммы оценок в баллах по 8 шкалам в группах курящих и некурящих подростков (табл. 3). Более высокая оценка указывала на более высокий уровень качества жизни, максимальная оценка по каждой шкале – 100 баллов.

Таблица 3
Показатели качества жизни по опроснику SF-36
в группах курящих и некурящих подростков (M±SD, балл)

Шкалы SF-36	Группа курящих (n=16)	Группа некурящих (n=26)	P
Физическое функционирование (PF)	88,1±10,9	90,0±13,3	0,64
Ролевое функционирование	57,8±38,4	71,0±37,3	0,28
Физическая боль (BR)	64,3±27,4	60,2±23,5	0,61
Общее здоровье (GH)	63,9±17,7	72,5±25,9	0,44
Жизненная сила (VT)	65,9±25,6	63,2±24,2	0,73
Социальное функционирование (SF)	76,6±27,3	78,5±20,6	0,80
Эмоционально-ролевое функционирование (RE)	58,3±37,5	68,0±39,1	0,44
Ментальное здоровье (MH)	75,3±17,1	68,5±20,8	0,28

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали: число курящих подростков по данным опроса составляет 34,4%, по данным иммунохроматографического выявления котинина в моче – 37,5%. Таким образом, большинство курящих подростков открыто признают себя курильщиками, что может указывать на осознанность курения, формирование ранней зависимости и низкую мотивацию к отказу от вредной привычки в подростковом возрасте. В то же время более 91% курящих подростков имеют очень слабую никотиновую зависимость. Слабая зависимость и низкая мотивация к отказу от курения у подростков отражают рисковую форму поведения, а также проблему преодоления влияния сверстников друг на друга в этом возрасте. Средний возраст, в котором подростки впервые пробовали курить – 12,5 [12,0;14,0] года указывает на раннее пристрастие к пагубной привычке. Более 53% опрошенных подростков ранее уже пробовали курить, при этом 4/5 из них стали курильщиками. Высокая частота поддержания курения среди подростков, по нашему мнению, связана с мнимой безопасностью методов, заменяющих курение табака на парение (вейпинг), что ведет к активному их использованию. По нашим данным 72,7% курящих подростков предпочитают электронные сигареты, 18,2% – классические сигареты, 9,1% употребляют и то и другое одновременно. Согласно опросу более 20% подростков курят ежедневно, то есть являются постоянными курильщиками.

Выявление факторов, способствующих началу курения, является важным звеном профилактической работы среди детей и подростков. Результаты проведенного исследования показали: более 40% курящих подростков покупают сигареты в магазине, что указывает на доступность курительных изделий и является фактором распространения курения.

В то же время неоспоримым является тот факт, что табакокурение оказывает выраженное негативное влияние на состояние здоровья детей и подростков в связи с функциональными и физиологическими особенностями растущего организма.

Анализ качества жизни у курящих и некурящих подростков показал: в группе курящих были установлены более низкие средние показатели по шкалам «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование», «Общее здоровье», «Социальное функционирование» и «Эмоционально-ролевое функционирование». Низкие результаты по шкале «Физическое функционирование (PF)» указывают на то, что физические возможности курящих подростков существенно ограничены их состоянием здоровья. Низкие оценки по шкалам «Ролевое функционирование, обусловленные физическим состоянием (PR)», и по шкале «Общее здоровье (GH)» демонстрируют, что повседневные задачи и самооценка здоровья напрямую зависят от их физического состояния: чем хуже показатели по последней шкале, тем более негативно подросток оценивает свое здоровье. Слабые результаты по шкале «Социальное функционирование (SF)» указывают на существенное ограничение социальных взаимодействий и снижение уровня общения, вызванное ухудшением как физического, так и эмоционального благополучия. Показатели шкалы «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)» в низкой зоне трактуются как неспособность выполнять повседневные обязанности, что обусловлено ухудшением эмоционального фона.

В группе некурящих подростков по сравнению с курящими более низкие средние показатели были выявлены по шкалам «Физическая боль», «Жизненная сила» и «Ментальное здоровье». Малые значения по шкале «Интенсивность боли (BR)» указывают на то, что боль существенно ограничивает возможности подростков для активного образа жизни. По шкале «Жизненная активность (VT)» низкие оценки говорят о чувстве утомления и снижении общего уровня энергии. Низкие результаты по шкале «Ментальное (психическое) здоровье (MH)» свидетельствуют о наличии у подростков симптомов депрессии и тревоги, а также о наличии проблем психического здоровья.

Аналогичное исследование качества жизни детей и подростков, приобщенных к курению, указывает на их низкую самооценку общего здоровья, социального функциониро-

вания, жизненной силы с ощущением утомления, снижением уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния, а также на низкий показатель положительных эмоций, что связано с депрессивными, тревожными переживаниями, психическим неблагополучием [15].

Исходные данные отдельных шкал оценки качества жизни были объединены в два главных показателя: «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (Physical health – PH) составляли шкалы: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли и общее состояние здоровья.

2. Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH) – шкалы психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование и жизненная активность.

Исследование показало, что подростки, которые курят, оценивают своё физическое здоровье значительно хуже, чем некурящие сверстники. Средний балл по общему показателю «Физический компонент здоровья (PH)» у курящих подростков составил $47,08 \pm 0,29$, тогда как у некурящих – $48,05 \pm 0,2$ (t-критерий = 2,75, $p = 0,009$). Это означает, что существенно меньшее число курящих подростков оценивает свое здоровье как хорошее или отличное. Таким образом, исследование подтверждает негативное влияние курения на самооценку физического здоровья у подростков.

Общий показатель «Психологический компонент здоровья (MH)» напротив, был достоверно ниже у некурящих подростков ($46,71 \pm 0,33$) по сравнению с курящими ($55,54 \pm 0,55$), (t-критерий=13,7, $p < 0,0001$). По-

лученные результаты могут свидетельствовать о психологических изменениях, которые возникают в период полового созревания и свойственны подросткам. Поэтому именно в этот период жизни большое значение имеют целенаправленные профилактические мероприятия для повышения уровня психоэмоционального состояния вместо пристрастия к табакокурению.

Заключение

Таким образом, подростковое курение является значимой проблемой современности. Более 53% подростков только пробуют курить, а 4/5 из них становятся курильщиками. Средний возраст, в котором подростки впервые пробуют курить, – 12,5 года. Более 20% курящих подростков курят ежедневно, при этом 91% подростков имеют очень слабую никотиновую зависимость.

Курение в подростковом возрасте негативно сказывается на состоянии здоровья, что приводит к существенному ограничению физической активности и выполнению ежедневной работы. Подростки-курильщики имеют низкую субъективную оценку состояния здоровья, отражающую общее здоровье по сравнению с некурящими. Подростковое курение негативно сказывается на социальной адаптации молодых людей, затрудняет установление и поддержание межличностных контактов, что приводит к снижению коммуникативной активности в связи с ухудшением как физического, так и эмоционального самочувствия. Кроме того, зависимость от никотина ограничивает возможность подростков успешно справляться с повседневными задачами и обязанностями, что обусловлено негативным влиянием курения на их эмоциональное состояние. Показатель общего физического компонента здоровья у курящих подростков достоверно ниже, чем у некурящих (t-критерий = 2,75, $p = 0,0091$).

Сведения об авторах статьи:

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fayzullina@yandex.ru.

Санникова Анна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sannikovanna@yandex.ru.

Шангареева Зилия Асгатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shangareeva2001@mail.ru.

Чернышова Анастасия Евгеньевна – зав. педиатрическим отделением №3 ГБУЗ РБ ГДКБ №17. Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

Зиякаев Леонард Валерьевич – студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Сафина Лия Артуровна – студент 3 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе, Н.А. / Профилактика табакокурения у детей и подростков – проблема современности / Н.А. Геппе, И.М. Османова, Н.Ф. Герасименко. – М.: МедКом-Про, 2021. – 126 с.
2. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Данные и статистика [Электронный ресурс]. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics> (дата обращения: 10.06.2018).

3. Распространенность табакокурения и его влияние на состояние здоровья детей, подростков и взрослого населения Красноярского края (эпидемиологические данные): монография / Н.А. Ильенкова [и др.]. – Красноярск: тип. КрасГМУ, 2015. – 161с.
4. Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков / Т.Н. Кожевникова [и др.] // Доктор.ру. – 2017. – № 4(133). – С. 8-13.
5. Прокудина, О.А. Негативное влияние табачного дыма на организм подростка / О.А. Прокудина, И.Н. Кононова // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт: Междунар. науч.-практ. конф.: сб. ст. – Белгород, 15 ноября 2017 года. С. 149-152.
6. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор, 2016 г. [Электронный ресурс]. URL: ats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf www.who.int
7. Курение детей и подростков как современная мультидисциплинарная проблема / Р.М. Файзуллина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Т. 69, № 3. – С. 101-109. – DOI 10.21508/1027-4065-2024-69-3-101-109.
8. Табакокурение среди детей и подростков в Республике Башкортостан: свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623847 Рос. Федерация; заявл. 15.08.2024; опубл. 30.08.2024
9. Кожевникова, Т.Н. Сравнительный анализ курения обычных и электронных сигарет среди школьников старших классов / Д. Секи, Т.Н. Кожевникова // Сборник тезисов XIII научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – М.: – Изд-во: МедКом-Про. 2018. – С. 25-26.
10. Влияние табакокурения на состояние цилиарного эпителия респираторного тракта у подростков / Т.И. Никифорова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 94-100. – DOI 10.21508/10274065-2020-65-4-94-100.
11. Курение как фактор риска формирования заболеваний органов дыхания у детей и подростков / М.А. Скачкова [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. III, № 2 (10). – С. 35-38.
12. Клинические, социальные аспекты употребления табакосодержащих изделий среди подростков / И.М. Мельникова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 306-307.
13. Надеждин, А.В. Зависимость от никотина: диагностика и лечение / А.В. Надеждин, Е.Ю. Тетенова, Е.В. Шарова // Медицина. – 2016. – Т. 4, № 3 (15). – С. 164-189.
14. Инструкция по применению полоски для иммунохроматографического выявления Котинина в моче «ИммуноХром-КОТИНИН-Экспресс» [Электронный ресурс] URL: <https://www.abrisplus.ru/upload/iblock/125/Иммунохром-Котинин-Экспресс.pdf>
15. Целесообразность реабилитации при табакокурении детей и подростков / Л.Н. Скучалина [и др.] // Инновационные научные исследования в современном мире: теория, методология, практика: сборник научных статей по материалам VII Международной научно-практической конференции, Уфа, 31 января 2022 года. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью Научно-издательский центр «Вестник науки», 2022. – С. 172-181.

REFERENCES

1. Geppе NA, Osmanova IM, Gerasimenko NF. Profilaktika tabakokurenija u detei i podrostkov – problema sovremennosti (Tobacco smoking prevention in children and adolescents is a modern problem). М.: MedKom-Pro, 2021. (In Russ)
2. Vsemimaya organizatsiya zdravookhraneniya, Evropejskoe regional'noe byuro. Dannye i statistika (World Health Organization, Regional Office for Europe. Data and statistics) [Elektronnyj resurs]. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/tobacco/data-and-statistics> (data obrashcheniya: 10.06.2018). (In Russ)
3. Il'enkova NA, Mazur YE, Petrova MM [et al.]. Rasprostranennost' tabakokurenija i ego vliyanie na sostojanie zdorov'ya detei, podrostkov i vzroslogo naselenija Krasnoyarskogo kraja (epidemiologicheskie dannye) (The prevalence of tobacco smoking and its impact on the health status of children, adolescents and adults in the Krasnoyarsk Territory (epidemiological data): the monograph). Krasnoyarsk: Krasnoyarskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni professora V.F.Voino-Yasenetskogo, 2015:161. (In Russ)
4. Kozhevnikova TN, Grivas IS, Pomogaev IV, Malyshev VS. Vliyanie tabakokurenija na respiratornyu funktsiyu u podrostkov (The effect of tobacco smoking on respiratory function in adolescents). Doktor.ru. 2017;(4(133)):8-13. (In Russ)
5. Prokudina OA, Kononova IN. Negativnoe vliyanie tabachnogo dyma na organizm podrostka (The negative impact of tobacco smoke on a teenager's body). Nauka i obrazovanie: otechestvennyi i zarubezhnyi opyt: mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya zaochnaya konferentsiya: sbornik statei, Belgorod, 15 noyabrya 2017 goda. 2017:149-152. (In Russ)
6. Global'nyi opros vzroslogo naseleniya o potreblenii tabaka: Kratkii obzor, 2016g. (Global Adult Survey on tobacco use: A brief overview, 2016) [Elektronnyj resurs]. URL: ats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf www.who.int. (In Russ)
7. Fayzullina R.M., Geppе N.A., Sannikova A.V., Shangareeva Z.A., Kozhevnikova T.N., Panchikhina O.Yu., Arslanova O.A. Smoking among children and adolescents as a modern multidisciplinary problem. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2024;69(3):101-109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-3-101-1098>.
8. Tabakokurenije sredi detei i podrostkov v Respublike Bashkortostan (Tobacco smoking among children and adolescents in the Republic of Bashkortostan: certificate of state registration of the database) Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii bazy dannykh № 2024623847 Rossiiskaya Federatsiya; zayavl. 15.08.2024; opubl. 30.08.2024 (In Russ)
9. Seki D, Kozhevnikova TN. Sravnitel'nyi analiz kurenija obychnykh i elektronnykh sigaret sredi shkol'nikov starshikh klassov (Comparative analysis of smoking of conventional and electronic cigarettes among high school students). Sbornik tezisev XIII nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovershenstvovanie pediatricheskoi praktiki. Ot prostogo k slozhnomu». Moskva, 2018:25-26. (In Russ)
10. Nikiforova T.I., Ozerskaya I.V., Geppе N.A., Handy M.V., Chernogradsky A.I. Smoking and the state of the ciliary epithelium of the respiratory tract in adolescents. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020;65(4):94-100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-94-100>
11. Skachkova MA, Nikitina OV, Chainikova IN [et al.]. Smoking as a risk factor for respiratory diseases in children and adolescents. Orenburgskii meditsinskii vestnik. 2015;(2(10)):35-38. (In Russ)
12. Mel'nikova IM [et al.]. Klinicheskie, sotsial'nye aspekty upotrebleniya tabakosoderzhashchikh izdelii sredi podrostkov (Clinical, social aspects of tobacco use among adolescents). Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2020;65(4):306-307. (In Russ)
13. Nadezhdin AV, Tetenova EY, Sharova EV. Nicotine addiction: diagnosis and treatment. Meditsina. 2016;3(15):164-189. (In Russ)
14. Instrukcija po primeneniju poloski dlja immunohromatograficheskogo vyjavlenija Kotinina v moche «ImmunoHrom-KOTININ-Ekspress» (Instructions for use of the strip for immunochromatographic detection of Cotinine in urine «ImmunoChrom-COTININE-Express») [Elektronnyj resurs] URL <https://www.abrisplus.ru/upload/iblock/125/Иммунохром-Котинин-Экспресс.pdf>
15. L.N. Skuchalina [et al.] Tselesoobraznost' reabilitatsii pri tabakokurenii detei i podrostkov (The feasibility of rehabilitation for smoking in children and adolescents). Innovatsionnye nauchnye issledovaniya v sovremenom mire: teoriya, metodologiya, praktika: Sbornik nauchnykh statei po materialam VII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, Ufa, 31 yanvarya 2022 goda. – Ufa: Obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennost'yu «Nauchno-izdatel'skii tsentr «Vestnik nauki», 2022:172-181. (In Russ)

УДК 633.38

© Коллектив авторов, 2025

А.А. Кочукова¹, В.А. Куркин², А.А. Шмыгарева¹, М.В. Лабковская¹**МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
СЫРЬЯ ВЕРБЕНЫ ЛИМОННОЙ (*ALOYSIA CITRODORA* P.)**¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Оренбург

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Самара

Цель исследования. Изучение морфолого-анатомических особенностей сырья вербены лимонной (*Aloysia citrodora* P.).*Материал и методы.* Образцы сырья вербены лимонной исследовали методом световой микроскопии с использованием микроскопа марки Motic DM-111. Приготовление микропрепаратов осуществлялось в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XV издания. Оцифровка результатов микроскопического анализа проводилась с помощью программного обеспечения «Motic Images».*Результаты.* В ходе работы была выполнена серия микроскопических исследований, включающих поперечные и продольные срезы, что дало возможность подтвердить классическое строение листа, а также дополнить ее анатомическими особенностями черешка. Впервые описана петиолярная анатомия листьев вербены лимонной (*Aloysia citrodora* P.). Особенностью строения листовой пластинки является наличие ретортовидных и железистых волосков, которые расположены преимущественно по центральной жилке верхней стороны листа и направлены от основания листовой пластинки к верхушке и краю листа.*Заключение.* Данные результаты могут быть использованы для дальнейшей разработки проекта фармакопейной статьи на территории Российской Федерации на сырьё вербены лимонной (*Aloysia citrodora* P.).**Ключевые слова:** род *Aloysia*, вербена лимонная, трава, листья, морфология, микроскопия, диагностические признаки.

A.A. Kochukova, V.A. Kurkin, A.A. Shmygareva, M.V. Labkovskaya

**MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY
OF RAW MATERIALS OF LEMON VERBENA (*ALOYSIA CITRODORA* P.)***The purpose of the research is to study the morphological and anatomical features of raw lemon verbena (*Aloysia citrodora* P.).**Material and methods.* The study of lemon verbena raw materials was carried out using a magnifying magnifier and a Motic DM-111 light microscope in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia XV. The digitization of the microscopic analysis results was carried out using the Motic Images software.*The main results.* In the course of the work, a series of microscopic studies was performed, including transverse and longitudinal sections, which made it possible to confirm the classical structure of the leaf, as well as complement it with anatomical features of the petiole. The petiolar anatomy of lemon verbena leaves (*Aloysia citrodora* P.) was described for the first time. A feature of the structure of the leaf blade is the presence of retort-shaped and glandular hairs, which are located mainly along the central vein of the upper side of the leaf and are directed from the base of the leaf blade to the tip and edge of the leaf.*Conclusion.* These results can be used for further development of a draft pharmacopoeial article on the territory of the Russian Federation for raw lemon verbena (*Aloysia citrodora* P.).**Key words:** Genus *Aloysia*, lemon verbena, grass, leaves, morphology, microscopy, diagnostic signs.

Вербена лимонная (*Aloysia citrodora* P.) (южноамериканская липпия) – это вечнозеленый кустарник, который может достигать в высоту до 5 м. Цветет мелкими ярко-красными цветками. Родиной данного растения является Южная Америка, где оно наиболее часто встречается в таких странах, как Чили, Аргентина, Перу, Уругвай и Бразилия. Лимонная вербена была завезена в Европу в XVIII веке. В настоящее время ее культивируют во многих странах, включая Российскую Федерацию, где она растет на Черноморском побережье Кавказа и в Крыму.

Этот вид представляет собой перспективный источник ценных биологически активных соединений (БАС), а также макро- и микроэлементов. Важнейшей группой БАС является эфирное масло, главные компоненты которого: цитраль (30-35%), нерол и гераниол [1,2]. Сырье содержит значительное количе-

ство фенольных соединений: фенилпропаноиды (вербаскозид), флавоноиды (рутин, апигенин, лютеолин), лигнаны и танины [3,4].

Биологически активные соединения (БАС) вербены лимонной обладают противовоспалительными, антисептическими и жаропонижающими свойствами, усиливают активность желудка, способствуют нормализации работы печени и желчного пузыря, а также стимулируют процесс пищеварения, оказывают ветрогонное, дезодорирующее, противогрибковое, инсектицидное, спазмолитическое, тонизирующее и успокаивающее воздействие, смягчают кожу [5].

Данное растение традиционно употребляли в виде травяного чая для лечения простуды, лихорадки, гриппа, колик, диареи, спазмов, астмы, беспокойства, бессонницы и расстройства желудка [6]. Кроме того, это растение широко используется в виде настоек

ки или эфирного масла при кожных заболеваниях [7].

В Европейской и Британской фармакопеях представлены качественный анализ с использованием тонкослойной хроматографии и количественный анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, описаны макро- и микроскопические признаки листа вербены лимонной, а также приведены схематические рисунки [8,9].

Наличие широкого спектра фармакологических эффектов, а также недостаточные фармакогностические исследования сырья вербены позволяют говорить о перспективности дальнейшего изучения вербены лимонной.

Целью данного исследования является изучение морфолого-анатомических особенностей сырья вербены лимонной (*Aloysia citrodora* P.).

Задачами исследования явились изучение микроскопических признаков сырья и описание петиолярной анатомии листьев вербены лимонной (*Aloysia citrodora* P.).

Материал и методы

В качестве исследуемого материала использовали траву вербены лимонной (производитель – Africa-Natural).

Исследование морфологических и анатомических признаков образцов осуществляли методами макро- и микроскопического анализа. Микропрепараты готовили в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0003 Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания [10]. Исследование образцов вербены лимонной проводили при помощи увеличительной лупы и микроскопии в проходящем свете, с помощью микроскопа марки Motic DM-111. Было исследовано 20 микропрепаратов, сделано более 50 фотографий. Оцифровка результатов микроскопического анализа и определение размерности проводились с помощью программного обеспечения «Motic Images».

Результаты и обсуждение

Внешние признаки. Листья вербены лимонной (*Lippia citrodora* P.) – простые, цельные, ланцетовидной формы и светло-зеленого оттенка, с коротким черешком и ровным краем листовой пластинки, а также перистым жилкованием. Ширина листовых пластинок 2 см, длина достигает 6 см. Листья располагаются мутовками по три на четырехгранном стебле. Поверхность листьев шероховатая как сверху, так и снизу. По центральной жилке наблюдается скученность волосков, направленных от основания листовой пластинки к верхушке и краю листа. При растирании в воздухе распро-

страняется сильный своеобразный аромат, напоминающий запах лимона (рис. 1)



Рис. 1. Сырье вербены лимонной (*Aloysia citrodora* P.)

Микроскопические признаки сырья.

Приготовление микропрепаратов осуществлялись в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследований лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Микроскопическое исследование образцов цельного сырья вербены лимонной позволило выявить ряд анатомо-диагностических характеристик. Верхний эпидермис представлен клетками, которые имеют многоугольную форму (чаще шестиугольную, реже пятиугольную) с прямыми и равномерно утолщенными стенками. Верхнюю поверхность листа покрывают простые, ретортовидные и железистые волоски с тонкими клеточными стенками, площадь покрытия увеличивается к центральной жилке и направлена от жилки к краю листовой пластинки, образуя шелковистое опушение (рис. 2,4).

При рассмотрении образцов верхнего эпидермиса в местах прикрепления простых волосков видна розетка, состоящая из 7-8 радиально расположенных клеток эпидермиса. Округлые одноклеточные железки с эфирным маслом располагаются с обеих сторон листа. Устьичный аппарат аномоцитного типа. Устьица многочисленные, одинаковой овальной формы, преобладают на нижней стороне листовой пластины (рис. 3).

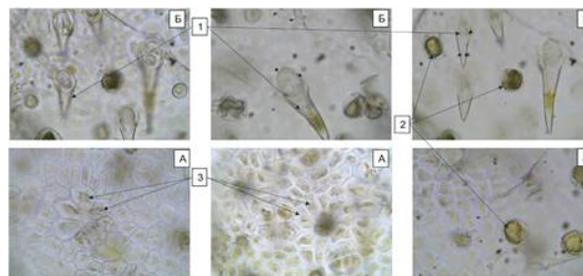


Рис. 2. Микроскопия листа вербены лимонной с поверхности (увел. Ах100; Бх400) Верхняя эпидерма: 1 – простые волоски; 2 – железистые волоски (вид сверху); 3 – радиально расположенные клетки эпидермиса у основания волосков

Одноклеточные волоски с округлым основанием (ретортовидные) на нижнем эпи-

дермисе листа вербены попадают единично, в отличие от большого числа железистых волосков и эфиромасличных железок.

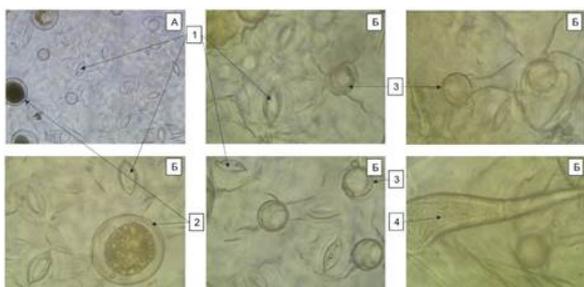


Рис. 3. Микроскопия листа вербены лимонной с поверхности (увел. А×100; Б×400). Нижняя эпидерма: 1 – устьичный аппарат (аномоцитный тип); 2 – железки с содержимым (эфирное масло); 3 – железистые волоски; 4 – ретортовидный волосок

На препарате поперечного среза листа вербены лимонной выявлено дорсовентральное строение листа (рис. 4). Мезофилл листа представлен столбчатой и губчатой паренхимой. Отличительной особенностью является то, что железистые и ретортовидные волоски расположены преимущественно на верхней стороне эпидермы по центральной жилке. Проводящая система листа представлена ксилемой и флоэмой.

Черешок листа в поперечном срезе имеет подковообразную форму (рис. 5), снаружи он покрыт равномерным слоем эпидермы. Непосредственно под эпидермисом у черешка листа вербены лимонной находится слой колленхимы округлой формы, представленный клетками в 6-8 рядов по всей окружности.

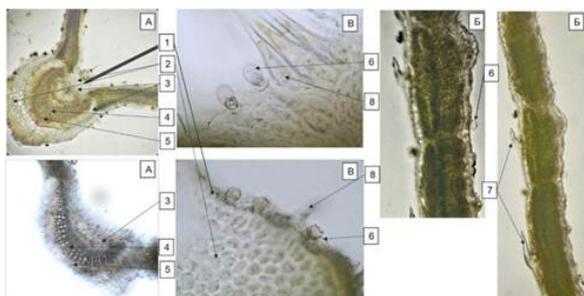


Рис. 4. Микроскопия поперечного среза листа вербены лимонной (увел. А×40; Б×100; В×400): 1 – эпидерма; 2 – колленхима; 3 – склеренхима; 4 – ксилема; 5 – флоэма; 6 – железистые волоски; 7 – ретортовидные волоски; 8 – простой волосок

С абаксиальной стороны клетки колленхимы более объемные, чем с адаксиальной, за счёт этого формируется типичная подковообразная форма. Закрытый коллатеральный пучок, расположенный медиально, содержит ксилему и флоэму. Склеренхимный слой над флоэмой состоит из клеток с заметно утолщенными стенками и расположенными в 3-5 рядов. Адаксиальная сторона густо опушена простыми волосками, что можно считать отличительным диагностическим признаком вербены лимонной.

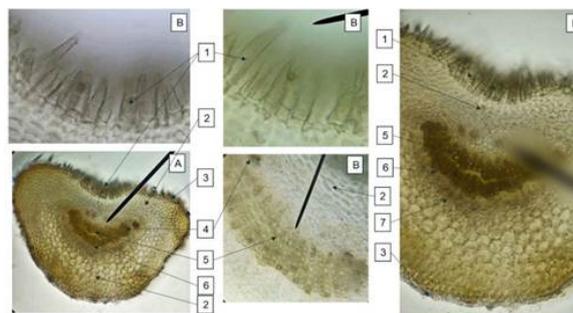


Рис. 5. Микроскопия поперечного среза черешка листа вербены лимонной (увел. А×40; Б×100; В×400): 1 – простые волоски; 2 – колленхима; 3 – эпидерма; 4 – закрытый коллатеральный пучок; 5 – ксилема; 6 – флоэма; 7 – склеренхима

Заключение

При изучении образцов микропрепаратов было установлено морфологическое строение и селективные признаки сырья вербены лимонной, что позволяет детализировать специфику строения. В ходе выполнения микроскопических исследований были подтверждены основные литературные данные анатомо-гистологического строения, а также выявлены новые, ранее не описанные признаки, в частности: особенности анатомии и гистологии черешка листа, особенности расположения простых, ретортовидных и железистых волосков, наличие трех видов трихом.

Установленные в ходе исследования диагностические признаки возможно использовать в дальнейшем для разработки проекта фармакопейной статьи на лекарственное растительное сырье и последующего ввода его в фармацевтическую практику.

Сведения об авторах статьи:

Кочукова Анна Александровна – к.б.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: annet512@rambler.ru.

Куркин Владимир Александрович – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru.

Шмыгарева Анна Анатольевна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460014, г. Оренбург, улица Советская, 6. E-mail: a.shmygareva@mail.ru.

Лабковская Майя Викторовна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460014, г. Оренбург, улица Советская, 6. E-mail: labkovskayam@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patrícia Valentão Analysis of Vervain Flavonoids by HPLC/Diode Array Detector Method. Its Application to Quality Control. / Valentão Patrícia, PaulaB. Andrade, Filipe Areias et al. // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 1999. – 47. – P. 4579-4582.
2. Parodi T.V. Chemical composition of the essential oil of Aloysia triphylla under seasonal influence and its anaesthetic activity in fish. / T.V. Parodi, L.T. Gressler, L.L. de Silva [et al.] // Aquac. Res. – 2020. – 51. – P. 2515-2524.
3. Gil A. Identification of the genotype from the content and composition of the essential oil of lemon Verbena (Aloysia citriodoraPalau). / A. Gil, C.M. Van Baren, P.M. Di Leo Lira et al. // J. Agric. Food Chem. – 2007. – 55. – P. 8664-8669.
4. Гюльбякова Х.Н. Флавоноиды листьев вербены лимонной / Х.Н. Гюльбякова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – N. 8 (122). – С. 66.
5. Maliki I. Salvia officinalis and Lippia triphylla: Chemical characterization and evaluation of antidepressant-like activity / I. Maliki, I. Es-safi, A. El Moussaoui [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2021. – 203. – P. 114207.
6. Ebani V.V. Antimicrobial activity of essential oils against Staphylococcus and Malassezia strains isolated from canine dermatitis / V.V. Ebani, F. Bertelloni, B. Najjar [et al.] // Microorganisms. – 2020. – 8. – P. 252.
7. Ali H.F.M. Assessment of Volatile Components, Free Radical-Scavenging Capacity and Anti-Microbial Activity of Lemon Verbena Leaves. / H.F.M. Ali, H.S. El-Beltagi, N.F. Nasr // Res. J. Phytochem. – 2008. – 2. – P. 84-92.
8. European Pharmacopoeia – URL: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya_farmakopeya_8_vol-1.pdf p. 1293 (дата обращения: 08.04.2025)
9. British Pharmacopoeia – URL: <https://www.pharmacopoeia.com/> (дата обращения: 08.04.2025).
10. Государственная фармакопея РФ XV изд. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 08.04.2025).

REFERENCES

1. Valentão P, Andrade PB, Areias F, [et al.] Analysis of Vervain Flavonoids by HPLC/Diode Array Detector Method. Its Application to Quality Control. J Agric Food Chem. 1999;47:4579–4582. (in Engl)
2. Parodi TV, Gressler LT, de Silva LL, [et al.] Chemical composition of the essential oil of Aloysia triphylla under seasonal influence and its anaesthetic activity in fish. Aquac Res. 2020;51:2515–2524. (in Engl)
3. Gil A, Van Baren CM, Di Leo Lira PM, [et al.] Identification of the genotype from the content and composition of the essential oil of lemon Verbena (Aloysia citriodoraPalau). J Agric Food Chem. 2007;55:8664–8669. (in Engl)
4. Gyl'byakova XN. Lemon Verbena Leaf Flavonoids. International Research Journal. 2022;8(122):66. (in Russ).
5. Maliki I, Es-safi I, El Moussaoui A, [et al.] Salvia officinalis and Lippia triphylla: Chemical characterization and evaluation of antidepressant-like activity. J Pharm Biomed Anal. 2021;203:114207. (in Engl)
6. Ebani VV, Bertelloni F, Najjar B, [et al.] Antimicrobial activity of essential oils against Staphylococcus and Malassezia strains isolated from canine dermatitis. Microorganisms. 2020;8:252. (in Engl)
7. Ali HFM, El-Beltagi HS, Nasr NF. Assessment of Volatile Components, Free Radical-Scavenging Capacity and Anti-Microbial Activity of Lemon Verbena Leaves. Res J Phytochem. 2008;2:84-92. (in Engl)
8. European Pharmacopoeia. Available from: http://www.fptl.ru/biblioteka/farmakopei/evropeyskaya_farmakopeya_8_vol-1.pdf. Accessed 2025 Apr 08. (in Engl)
9. British Pharmacopoeia. Available from: <https://www.pharmacopoeia.com/>. Accessed 2025 Apr 08. (in Engl)
10. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. Available from: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>. Accessed 2025 Apr 08. (in Russ)

УДК 615.012

© Коллектив авторов, 2025

К.С. Степанов, В.В. Сорокин, Л.Ю. Александрова, Г.Н. Турманидзе
**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЭКСТРАКЦИИ
 БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ПРИРОДНОГО
 СЫРЬЯ НА ОСНОВЕ ПРИНЦИПА QbD «КАЧЕСТВО ЧЕРЕЗ РАЗРАБОТКУ»**
 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
 университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель. Исследовать влияние ключевых технологических параметров на процесс экстракции глицирризиновой кислоты из корней солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) через проведение серии однофакторных экспериментов и разработать математическую модель процесса.

Материал и методы. Корни солодки экстрагировали методом мацерации. Количественное определение глицирризиновой кислоты осуществляли спектрофотометрически. Параметры модели экстракции рассчитывали методом нелинейной регрессии в программе Minitab v.20.

Результаты. Установлено значимое влияние на эффективность экстракции следующих факторов: температуры (в диапазоне 25-100 °С), гидромодуля (10-30 мл/г), размера частиц сырья (до 5 мм), времени процесса (до 30 минут), добавления NaHCO₃ (до 1%) и перемешивания (до 100 об/мин). Разработана модель, описывающая зависимость эффективности экстракции от ключевых переменных: времени, температуры, гидромодуля.

Выводы. Исследовано влияние параметров процесса на извлечение глицирризиновой кислоты из корней солодки, определены критические факторы процесса. Построена математическая модель, пригодная для оптимизации и масштабирования процесса в рамках концепции QbD.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, экстракция, корни солодки, моделирование, однофакторный эксперимент, оптимизация, QbD.

K.S. Stepanov, V.V. Sorokin, L.Yu. Alexandrova, G.N. Turmanidze
**OPTIMIZATION OF EXTRACTION PROCESSES
 OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM NATURAL
 RAW MATERIALS BASED ON THE QbD PRINCIPLE «QUALITY BY DESIGN»**

Objective. To investigate the influence of key technological parameters on the process of glycyrrhizic acid extraction from licorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) through a series of single-factor experiments and to develop a mathematical model of the process.

Material and methods. Extraction was carried out by the maceration method. Quantitative determination of glycyrrhizic acid was performed spectrophotometrically. Extraction model parameters were calculated by nonlinear regression in Minitab v.20 software.

Results. The following factors were found to have a significant effect on the extraction efficiency: temperature (in the range of 25-100 °C), solid-liquid ratio (10-30 ml/g), raw material particle size (up to 5 mm), process time (up to 30 minutes), addition of NaHCO₃ (up to 1%) and stirring (up to 100 rpm). The model describing the dependence of extraction efficiency on key variables (time, temperature, solid-liquid ratio) was developed.

Conclusions. The influence of process parameters on the extraction of glycyrrhizic acid from licorice roots was studied, critical process factors were determined. A mathematical model suitable for process optimization and scaling within the QbD concept was constructed.

Key words: glycyrrhizic acid, extraction, licorice roots, modeling, single-factor experiment, optimization, QbD.

Определение оптимальных параметров процесса экстракции целевых веществ из природного сырья ограничено гетерогенностью сырья и вариабельностью его свойств. Следствием указанной вариабельности является тот факт, что параметры процесса, признанные оптимальными для одной партии сырья, могут оказаться неэффективными или субоптимальными для другой. К основным факторам, определяющим разброс экспериментальных данных и низкую воспроизводимость процесса экстракции, относят вариабельность химического и гранулометрического состава сырья и непостоянство содержания веществ в материале. В условиях такой неопределённости разработка надёжной, научно обоснованной стратегии контроля и управления процессом требует системного подхода. Одним из наиболее эффективных инструментов для решения подобных задач является методология «Качество через разработку» (Quality by Design, QbD), активно применяемая в фармацевтической индустрии [1-3]. Концепция QbD предполагает смещение фокуса с контроля конечного продукта на глубокое понимание процесса и управление его параметрами на основе научных данных и оценки рисков.

На начальном этапе реализации подхода QbD, как правило, проводят предварительные (скрининговые) исследования. Основной целью этих исследований является идентификация тех параметров процесса, которые оказывают наиболее существенное влияние на качество конечного продукта (т.е. выявление CPPs), а также получение первичной оценки диапазонов их варьирования (формирование предварительного пространства проектных параметров, Design Space), в пределах которых обеспечивается достижение целевых показателей качества экстракта. Несмотря на значительный объем экспериментальных исследований в области экстракции из природного сырья, анализ полученных данных редко осуществляется с привлечением моделей, основанных на фундаментальной теории массообменных процессов. Как правило, интерпретация результатов ограничивается построением эмпирических зависимостей, наиболее известными из которых являются кинетические

кривые, отражающие корреляцию между выходом экстрактивных веществ и продолжительностью процесса. Такой подход существенно ограничивает понимание механизмов, лежащих в основе переноса целевых компонентов из твёрдой фазы в экстрагент. В рамках решения указанной проблемы особую актуальность и научную значимость приобретает математическое моделирование экспериментальных данных. Разработка и применение адекватных математических моделей позволяют не только описывать кинетику процесса, но и устанавливать количественные взаимосвязи между показателями эффективности экстракции (например, выходом целевых веществ) и технологическими параметрами. Критически важно, чтобы такие модели учитывали не только временной фактор, но и влияние других переменных процесса, таких как температура, соотношение фаз (гидромодуль), характеристики исходного сырья, свойства экстрагента и условия гидродинамики [4, 5]. Подобный подход способствует выявлению лимитирующих стадий процесса и открывает возможности для его целенаправленной интенсификации и оптимизации на основе понимания физико-химических закономерностей.

Целью данной работы являлось исследование процесса экстрагирования глицирризиновой кислоты из корней солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) с применением однофакторных экспериментов и последующего его математического моделирования. Для достижения цели решались следующие задачи: провести скрининговые эксперименты для предварительной оценки влияния ключевых технологических параметров на эффективность экстракции, идентифицировать критические параметры процесса (CPPs), разработать математическую модель, описывающую зависимость выхода глицирризиновой кислоты от критических параметров экстрагирования.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали измельчённое сырьё корней солодки. Метод экстрагирования – мацерация. Для интенсификации процесса массообмена производили перемешивание с использованием лопастной мешалки. Исследование влия-

ния отдельных факторов осуществляли в рамках серии однофакторных экспериментов, варьируя параметры экстракции. Количественное определение содержания глицирризиновой кислоты в полученных жидких извлечениях (экстрактах) выполняли спектрофотометрическим методом. Измерение оптической плотности извлечений проводили на спектрофотометре модели «SHIMADZU UV MINI-1240» (Shimadzu Corporation, Япония). Измерения осуществляли при длине волны $\lambda = 258$ нм, которая соответствует известному максимуму поглощения глицирризиновой кислоты в ультрафиолетовой области спектра.

Выход экстрактивных веществ из корневой солодки оценивали через безразмерный параметр E , обозначающий эффективность экстракции и рассчитываемый по формуле:

$$E_i = \frac{A_i \cdot SLR_i \cdot f_i}{\max(A_i \cdot SLR_i \cdot f_i)}$$

где E_i – эффективность экстракции для i -го опыта;

A_i – измеренная оптическая плотность при длине волны 258 нм;

SLR_i – гидромодуль i -го опыта, мл/г;

f_i – фактор разбавления для i -го опыта, равный отношению концентрации веществ в экстракте и в анализируемой на спектрофотометре пробе, полученной разбавлением исходного извлечения;

$\max(A_i \cdot SLR_i \cdot f_i)$ – максимальное для исследуемой серии опытов произведение параметров $A_i \cdot SLR_i \cdot f_i$.

Для математического описания связи между величиной E и параметрами экстрагирования предложено использовать следующее уравнение:

$$E = \frac{a_1 \cdot SLR}{a_2 + SLR} \cdot \left(\frac{T + a_3}{a_3}\right)^n \cdot \left(1 - \exp\left(-a_4 \cdot \left(\frac{T + 273}{273}\right)^m \cdot t\right)\right), \text{ где}$$

SLR – гидромодуль, мл/г;

t – время экстрагирования, мин;

T – температура экстрагента, °С;

a_1, a_2, a_3, a_4, n, m – регрессируемые постоянные.

Оценка параметров предложенной математической модели процесса экстрагирования проводилась методом нелинейной регрессии на основе полученных экспериментальных данных с использованием итерационного алгоритма Левенберга-Марквардта в программном пакете «Minitab v.20» (Minitab, LLC).

Результаты и обсуждения

На начальном этапе исследования процесса экстрагирования глицирризиновой кислоты из корней солодки проведены скрининговые однофакторные эксперименты. Целью

данного этапа являлась первичная оценка влияния отдельных технологических факторов на эффективность процесса. В качестве варьируемых параметров рассматривались продолжительность экстракции, температура процесса, гидромодуль, степень измельчения сырья, интенсивность перемешивания, концентрация гидрокарбоната натрия (NaHCO_3).

Выбор времени, температуры и гидромодуля обусловлен их общепризнанным влиянием на кинетику и равновесие экстракционных процессов. Интенсивность перемешивания исследовалась как фактор интенсификации массообмена при статической мацерации. Степень измельчения сырья рассматривалась как потенциально значимый параметр ввиду плотной морфологической структуры корней и возможного существенного диффузионного сопротивления на стадии внутренней диффузии.

В качестве экстрагента использовалась вода. Влияние добавки NaHCO_3 изучалось на основании имеющихся данных о том, что создание слабощелочной среды способствует увеличению выхода глицирризиновой кислоты. Исследование влияния отдельных технологических параметров на процесс экстракции проводилось с использованием однофакторного экспериментального дизайна (One Factor At a Time, OFAT). Данный подход заключался в последовательном варьировании одного изучаемого фактора на нескольких заданных уровнях при одновременном поддержании всех остальных параметров процесса на постоянном базовом уровне.

Базовые (фиксированные) значения факторов и исследуемые уровни их варьирования, использованные в ходе скрининговых экспериментов по экстракции глицирризиновой кислоты представлены в таблице.

Таблица

Параметры экстрагирования в однофакторных экспериментах

Параметр	Фиксированное значение	Уровни варьирования
Время, мин	60	5; 30; 60; 120
Температура, °С	50	25; 50; 75; 100
Гидромодуль, мл/г	20	10; 20; 30; 40
Скорость перемешивания, об/мин	100	0; 100; 200; 300
Размер частиц сырья, мм	0,25-1,00	0-0,25; 0,25-1,00; 1,00-5,00
Массовая доля NaHCO_3 , %	0	0; 0,5; 1; 2; 5

Для количественной оценки влияния изучаемых факторов в скрининговых экспериментах введён безразмерный параметр эффективности экстракции (E). Данный критерий позволяет корректно сравнивать результаты опытов, проведённых при различных значениях гидромодуля, так как он нормализует выход экстрактивных веществ с учётом

объёма использованного экстрагента. Значения E находятся в диапазоне от 0 до 1, характеризуя относительную эффективность процесса по сравнению с референтным (количество вещества в сырье) или максимально достигнутым уровнем выхода вещества в экстрагент, при котором E принимается равным 1. Результаты однофакторных скрининговых экспериментов, выраженные через параметр E , представлены на рис. 1-3.

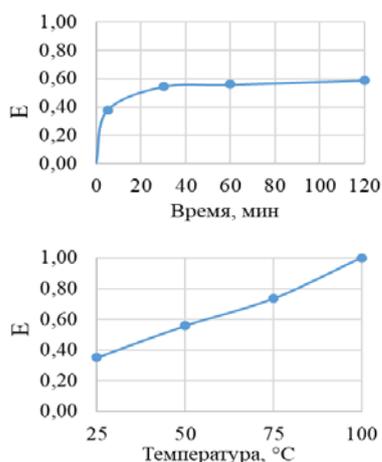


Рис. 1. Влияние времени и температуры экстрагирования на эффективность экстракции E

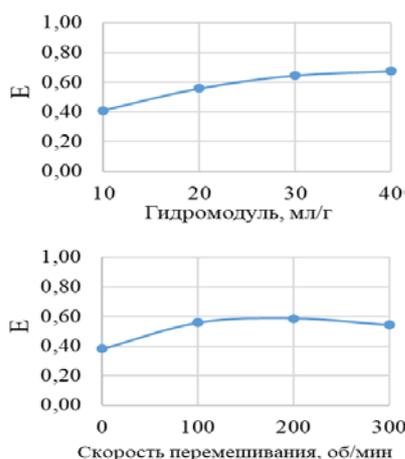


Рис. 2. Влияние гидромодуля и скорости перемешивания на эффективность экстракции E

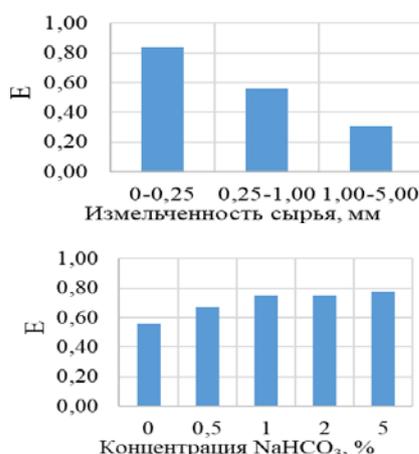


Рис. 3. Влияние размера частиц сырья и массовой доли гидрокарбоната натрия в экстрагенте на эффективность экстракции E

Установлено, что продолжительность процесса оказывает существенное влияние на начальном этапе: наблюдается интенсивный рост E в течение первых 30 минут, после чего скорость экстракции заметно снижается. Повышение температуры экстрагента от 25 до 100 °C является высокоэффективным фактором интенсификации, приводящим к более чем двукратному увеличению E . Этот эффект объясняется ускорением диффузионных процессов и увеличением растворимости целового компонента при нагревании. Уменьшение размера частиц сырья положительно сказывается на эффективности экстракции, что связано с увеличением степени деструкции клеточных структур, ростом удельной поверхности массообмена и сокращением диффузионного пути для молекул глицирризиновой кислоты. Увеличение гидромодуля также приводит к росту E , что обусловлено как повышением ёмкости экстрагента (снижение риска насыщения), так и поддержанием более высокого градиента концентраций на границе раздела фаз, что интенсифицирует массоперенос.

Исследование влияния перемешивания показало его значимость по сравнению с его отсутствием: принудительная конвекция интенсифицирует внешнюю массоотдачу и растворение. Однако увеличение скорости вращения мешалки в диапазоне 100–300 об/мин не приводило к существенному изменению E . Вероятно, для данного сырья и условий экстракции лимитирующей стадией процесса является внутренняя диффузия, на которую интенсивность внешнего перемешивания влияет опосредованно. Повышение концентрации гидрокарбоната натрия в экстрагенте увеличивает эффективность экстракции E . Создание щелочной среды за счёт добавления гидрокарбоната натрия приводит к образованию хорошо растворимой в воде тринатриевой соли.

На основании результатов однофакторных исследований были идентифицированы критические параметры процесса (CPPs) и определены их диапазоны для дальнейшего изучения: температура (50–100 °C), время (0–60 мин), гидромодуль (10–30 мл/г) и размер частиц сырья (фракции <1,00 мм и 1,00–2,00 мм). Прочие факторы были зафиксированы: скорость перемешивания (200 об/мин), концентрация NaHCO₃ (1%).

Для количественного описания процесса использовалась математическая модель, связывающая E с температурой, временем и гидромодулем. По опытным данным однофакторных экспериментов и дополнительным двух точкам (время экстракции 5 минут; температуры 25 и

100 °C; гидромодуль 20) определены параметры модели: $a_1=0,2351$, $a_2=11,3044$, $a_3=19,955$, $a_4=0,1302$, $n=1,0479$, $m=2,6151$. Результаты регрессионного анализа демонстрируют адекватность модели (рис. 4) для описания кинетики экстракции при различных температурах (Т) и гидромодулях (SLR).

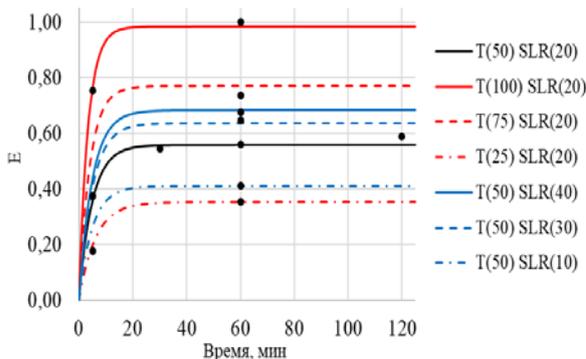


Рис. 4. Модель процесса экстракции (точки – экспериментальные данные; линии – расчётные значения модели)

Модель корректно отражает зависимость равновесной эффективности (E) от Т и SLR. Среднее значение погрешности определения E по модели составило 2,9% для использованных экспериментальных данных.

Заключение

В работе исследовано влияние ключевых технологических параметров на экстракцию глицирризиновой кислоты из корней солодки. По результатам однофакторных экспериментов охарактеризованы зависимости эффективности процесса (E) от времени, температуры, гидромодуля, степени измельчения, перемешивания и добавки NaHCO_3 , что позволило идентифицировать критические параметры. Разработана и верифицирована математическая модель, адекватно описывающая кинетику экстракции в зависимости от температуры, времени и гидромодуля, что создаёт основу для дальнейшей оптимизации процесса.

Сведения об авторах статьи:

Степанов Константин Сергеевич – аспирант, ассистент кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

Сорокин Владислав Валерьевич – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14. E-mail: vladislav.sorokin@pharminnotech.com.

Александрова Любовь Юрьевна – ст. преподаватель кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

Турманидзе Георгий Нодарович – ассистент кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

ЛИТЕРАТУРА

1. Optimization of Three Extraction Methods and Their Effect on the Structure and Antioxidant Activity of Polysaccharides in *Dendrobium huoshanense* / H. Zhu [et al.] // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28, № 24. – P. 8019. doi: 10.3390/molecules28248019
2. QbD Based Extraction of Naringin from *Citrus sinensis* L. Peel and its Antioxidant Activity / I. Gupta [et al.] // *Pharmacognosy Research*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 145-154. doi: 10.5530/097484900241
3. Quality by Design in optimizing the extraction of (poly)phenolic compounds from *Vaccinium myrtillus* berries / L. Marzullo [et al.] // *J Chromatogr A*. – 2022. – Vol. 1677. – P. 463329. doi: 10.1016/j.chroma.2022.463329
4. Extraction modeling, kinetics, and thermodynamics of solvent extraction of *Irvingia gabonensis* kernel oil, for possible industrial application / C.M. Agu [et al.] // *Engineering Reports*. – 2021. – Vol.3, № 4. – P. e12306-12331. doi: 10.1002/eng2.12306
5. Kinetic modelling of the solid-liquid extraction process of polyphenolic compounds from apple pomace: influence of solvent composition and temperature / P. Hobbi [et al.] // *Bioresources and Bioprocessing*. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. e1-14. doi: 10.1186/s40643-021-00465-4

REFERENCES

1. Zhu H. [et al.] Optimization of Three Extraction Methods and Their Effect on the Structure and Antioxidant Activity of Polysaccharides in *Dendrobium huoshanense*. *Molecules*. 2023;28(24):8019. (in Engl) doi: 10.3390/molecules28248019
2. Gupta I. [et al.] QbD Based Extraction of Naringin from *Citrus sinensis* L. Peel and its Antioxidant Activity. *Pharmacognosy Research*. 2023; 15(1):145-154. (in Engl) doi: 10.5530/097484900241
3. Marzullo L. [et al.] Quality by Design in optimizing the extraction of (poly)phenolic compounds from *Vaccinium myrtillus* berries. *J Chromatogr A*. 2022;1677:463329. (in Engl) doi: 10.1016/j.chroma.2022.463329
4. Agu C.M. [et al.] Extraction modeling, kinetics, and thermodynamics of solvent extraction of *Irvingia gabonensis* kernel oil, for possible industrial application. *Engineering Reports*. 2021;3(4):e12306-12331. (in Engl) doi: 10.1002/eng2.12306
5. Hobbi P. [et al.] Kinetic modelling of the solid-liquid extraction process of polyphenolic compounds from apple pomace: influence of solvent composition and temperature. *Bioresources and Bioprocessing*. 2021; 8(1):e1-14. (in Engl) doi: 10.1186/s40643-021-00465-4

О. Алхамви, Е.Т. Жилякова, Д.А. Фадеева
**УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛУКОНАЗОЛА
В ПРОТИВОГРИБКОВОМ ГЕЛЕ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

*ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», г. Белгород*

Цель. Разработка и валидация методики количественного определения флуконазола в геле для местного применения методом УФ-спектрофотометрии, используемой в рутинном контроле качества и установлении сроков годности разрабатываемой лекарственной формы.

Материал и методы. В исследовании использованы субстанция флуконазола (XPAN HAOZE BIO TECHNOLOGY CO., LTD, Китай), стандартный образец флуконазола (CAS №86386-73-4, Sigma-Aldrich), витамин Д3 (CAS 67-97-0), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (CAS 9004-65-3), бензалкония хлорид (БАХ) (CAS 63449-41-2), глицерин (ООО «Тулская фармацевтическая фабрика», Россия), спирт этиловый 95% (ООО «Гиппократ», Россия), модельные образцы геля для наружного применения, изготовленные в лабораторных условиях. Количественное определение флуконазола проводилось на спектрофотометре СФ-56 (Россия).

Результаты. Разработанная методика показала высокую специфичность, линейность методики была подтверждена в диапазоне концентраций 10 – 30 мкг/мл с коэффициентом корреляции (r) 0.9992. При определении прецизионности значение относительного стандартного отклонения (RSD) составило 1,54%, что соответствует установленным критериям. Определена концентрация флуконазола в геле ($0,4890 \pm 0,0066\%$).

Заключение. Разработанная методика УФ-спектроскопического определения флуконазола в геле показала высокую специфичность и воспроизводимость. Применение предложенной методики позволяет надёжно контролировать содержание флуконазола в геле для местного применения, обеспечивая качество готовой лекарственной формы на всех этапах производства.

Ключевые слова: флуконазол, УФ-спектроскопия, гель, прецизионность, линейность.

О. Alkhamwi, E.T. Zhilyakova, D.A. Fadeeva
**UV SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION
OF FLUCONAZOLE IN ANTIFUNGAL GEL FOR TOPICAL USE**

Objective. Development and validation of a method for the quantitative determination of fluconazole in a gel for topical use by UV spectrophotometry for use in routine quality control and expiration dates of the developed dosage form.

Material and methods. The study used the substance of fluconazole (XPAN HAOZE BIO TECHNOLOGY CO., LTD, China), a standard sample of fluconazole (CAS No.86386-73-4, Sigma-Aldrich), vitamin D3 (CAS 67-97-0), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (CAS 9004-65-3), benzalkonium chloride (BACH) (CAS 63449-41-2), glycerin (LLC Tula Pharmaceutical Factory, Russia), 95% ethyl alcohol (Hippocrates LLC, Russia), model gel samples for external use, manufactured in the laboratory. The quantification of fluconazole was performed on an SF-56 spectrophotometer (Russia).

Results. The developed technique showed high specificity, the linearity of the technique was confirmed in the concentration range of 10-30 micrograms/ml with a correlation coefficient (r) of 0.9992. When determining the precision, the RSD value was 1.54%, which meets the established criteria. The concentration of fluconazole in the gel was determined ($0.4890 \pm 0.0066\%$).

Conclusion. The developed UV spectroscopy technique for the determination of fluconazole in gel has shown high specificity and reproducibility. The application of the proposed technique makes it possible to reliably control the content of fluconazole in the gel for topical use, ensuring the quality of the finished dosage form at all stages of production.

Key words: fluconazole, UV spectroscopy, gel, precision, linearity.

Грибковые кожные заболевания является весьма распространенными в Сирийской Арабской Республике. Согласно статистическим данным, уровень распространенности этих заболеваний составляет около 28% [1]. В результате анализа фармацевтического рынка установлено, что гель как лекарственная форма используется в Сирийской Арабской Республике относительно редко, его производство составляет менее 1% от общего объема фармацевтического рынка [2]. Однако на мировом фармацевтическом и косметическом рынке гели обладают множеством преимуществ, широко распространены и обеспечивают быстрое высвобождение действующего вещества независимо от его растворимости, легко наносятся и легко удаляются [3]. Поэтому перспективной является разработка наружных лекарственных форм для лечения грибковых заболеваний кожи и слизистых оболочек в виде геля. Одним из широко используемых противогрибковых

агентов является флуконазол – активная фармацевтическая субстанция (АФС), относящаяся к классу триазолов. Он действует путем ингибирования синтеза эргостерола, важного компонента клеточной мембраны грибов, что приводит к их гибели [4].

В связи с побочными эффектами, возникающими при пероральном применении флуконазола, а также с широким распространением грибковых заболеваний кожи возникает необходимость в разработке новых эффективных лекарственных форм для местного применения. С этой целью авторами данной статьи проведена разработка состава и технологии противогрибкового геля, содержащего флуконазол.

Одним из важнейших этапов разработки новой лекарственной формы является разработка методики идентификации и количественного определения содержания действующего вещества. В настоящее время суще-

ствует ряд методик, основанных на спектрофотометрическом или хроматографическом определении флуконазола [5]. Для разработки методики определения активной фармацевтической субстанции (АФС) в геле была выбрана УФ-спектрофотометрия как экспрессный и чувствительный метод.

Таким образом, целью исследования явились разработка и валидация методики количественного определения флуконазола в геле для местного применения методом УФ-спектрофотометрии для использования в рутинном контроле качества и установлении сроков годности разрабатываемой лекарственной формы.

Материал и методы

В исследовании использованы субстанция флуконазола (XPAN HLOZE BIO TECHNOLOGY CO., LTD, Китай), стандартный образец флуконазола (CAS №86386-73-4, Sigma-Aldrich), витамин Д3 (CAS 67-97-0), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (CAS 9004-65-3), бензалкония хлорид (БАХ) (CAS 63449-41-2), глицерин (ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика», Россия), спирт этиловый 95% (ООО «Гиппократ», Россия), модельные образцы геля для наружного применения, изготовленные в лабораторных условиях. Количественное определение флуконазола проводилось на спектрофотометре СФ-56 (Россия).

Для приготовления стандартного раствора флуконазола брали точную навеску массой 100 мг стандартного образца флуконазола, количественно переносили его в мерную колбу объемом 100мл и растворяли в 100 мл этанола 95%, 10 мл полученного раствора переносили в мерную колбу объемом 100 мл, доводили этанолом 95% до метки. Получали стандартный раствор флуконазола, содержащий 100 мкг/мл (раствор А).

Для определения линейности методики из раствора А приготовлены серия разведений (10,15,20,25,30 мкг/мл) с использованием этанола 95%.

Приготовление раствора стандартного образца флуконазола (для количественного определения флуконазола в геле): 2 мл раствора А переносили в мерную колбу на 10 мл. Объем доводили этанолом 95% для получения стандартного раствора, содержащего 20 мкг/мл (раствор В).

Приготовление геля осуществляли следующим образом: в очищенной воде (30% от общего объема), нагретой до 75 °С, растворяли бензалкония хлорид. Полученным раствором заливали порошок ГПМЦ и диспергировали

при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке. После полного диспергирования полимера добавляли оставшуюся часть воды комнатной температуры и перемешивали до получения гелеобразной основы. Флуконазол и витамин Д3 предварительно измельчали в ступке в сухом виде, затем смешивали с глицерином. Полученную смесь постепенно вводили в основу, тщательно перемешивая до получения массы однородной консистенции.

В рамках валидации разрабатываемой методики проводили оценку их специфичности, прецизионности (повторяемости), линейности, правильности [6].

Специфичность методов оценивается в два этапа. На первом этапе проводили сравнение УФ-спектра стандартного раствора исследуемого вещества с УФ-спектрами растворов лекарственной формы, содержащей это вещество. На втором этапе сравнивали УФ-спектры лекарственной формы без исследуемого вещества с УФ-спектрами растворов лекарственной формы, содержащих исследуемое вещество. УФ-спектр раствора лекарственной формы с исследуемым веществом должен содержать пик, аналогичный пику в спектре стандартного раствора данного вещества. При этом в УФ-спектре раствора лекарственной формы без исследуемого вещества не должно наблюдаться поглощения и пиков в исследуемом диапазоне.

Для установления прецизионности (повторяемость/сходимость) оценивали относительное стандартное отклонение (RSD%) между результатами 10 повторений измерения оптической плотности 20 мкг/мл флуконазола. RSD не должно превышать 2%.

Для установления линейности приготовлены 5 растворов исследуемой субстанции в 95% этиловом спирте в диапазоне концентраций 10-30 мкг/мл.

Калибровочный график построили на основе данных измеренных оптических плотностей растворов относительно их номинальной концентрации. Оценку линейности проводили по значению коэффициента корреляции ($r \geq 0.990$), рассчитанного по методу наименьших квадратов.

Правильность методики количественного определения флуконазола оценивали на основании соответствия линейности и прецизионности установленным критериям приемлемости.

Методика количественного определения флуконазола в приготовленном геле. Раствор геля готовили следующим образом: 1 г геля (точная навеска) переносили в мерную

колбу объемом 250 мл с 50 мл 95% спирта и перемешивали. Объем доводили до 250 мл спиртом 95% и отфильтровали. Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре СФ-56 в диапазоне длин волн 220-380 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 95%.

Расчет концентрации флуконазола осуществляли по формуле (1) [7]:

$$C = \frac{(A \times C_0)}{A_0} \times W \quad (1)$$

где C – концентрация испытуемого раствора геля глазного, мг/мл,

C_0 – концентрации раствора стандартного образца флуконазола, мг/мл,

A – оптическая плотность испытуемого раствора флуконазола,

A_0 – оптическая плотность раствора стандартного образца флуконазола,

W – разбавление.

Статистическую обработку данных проводили методом наименьших квадратов для построения калибровочного графика и расчёта коэффициента корреляции (r). Все расчёты выполняли с использованием стандартных функций Microsoft Excel 2019.

Результаты и обсуждение

Раствор флуконазола сканировали в диапазоне от 220 до 380 нм для определения длины волны, соответствующей наибольшему значению оптической плотности. Полученный УФ-спектр представлен на рис. 1.

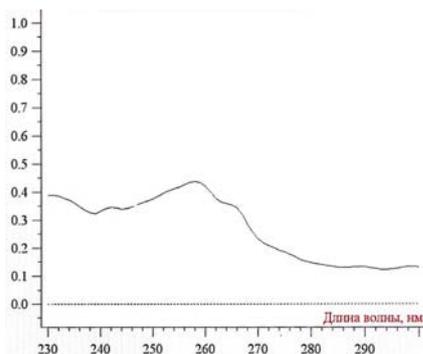


Рис. 1. УФ-спектр 20 мг/мл раствора стандартного образца флуконазола в спирте этиловом 95%

Как видно из рис. 1, максимальное значение оптической плотности было при длине волны 260 нм.

Для подтверждения специфичности методики был получен спектр поглощения геля-основы без флуконазола в этаноле 95% (рис. 2А), в области 260 нм не наблюдалось значительного поглощения, что свидетельствует об отсутствии интерференции вспомогательных веществ. При спектрофотометрировании рас-

твора геля с флуконазолом (рис. 2С) установлено, что максимум поглощения исследуемого раствора соответствует максимуму поглощения раствора стандартного образца (рис. 2В) и составляет 260 нм. Полученные результаты подтверждают специфичность разработанной методики.

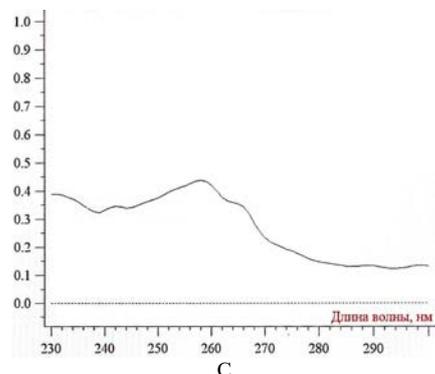
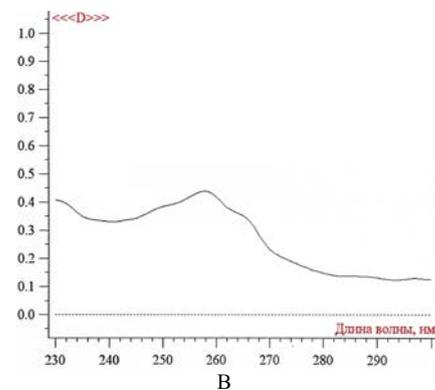
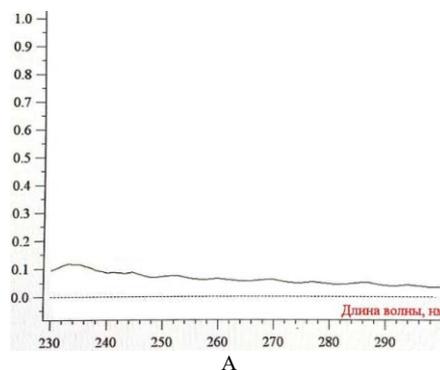


Рис. 2. УФ-спектры поглощения: раствор геля-основы (без флуконазола) (А), стандартный раствор флуконазола (В), раствор геля с флуконазолом (С).

Для установления линейности методики должны быть определены и представлены: коэффициент корреляции детерминации, свободный член линейной регрессии, угловой коэффициент уравнения линейной зависимости и остаточная сумма квадратов отклонений. Оптическую плотность стандартных растворов флуконазола в диапазоне 10–30 мкг/мл измеряли спектрофотометрически при 260 нм, используя 95% этанол в качестве раствора сравнения. Полученная линейная зависимость представлена на рис. 3.

Коэффициент корреляции (r) между 5 измеренными оптическими плотностями и соответствующими им номинальными концентрациями раствора флуконазола составил 0,9992, что соответствует установленному критерию приемлемости.

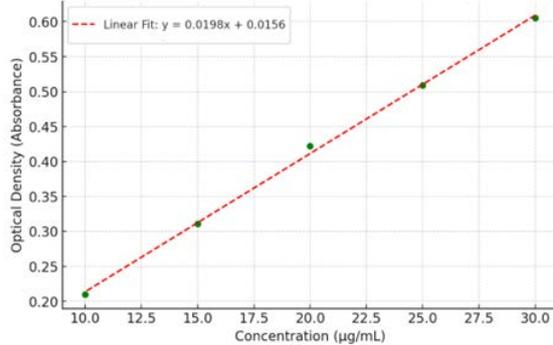


Рис. 3. Линейная зависимость оптической плотности от концентрации раствора флуконазола

Результаты статистической обработки данных, полученных в ходе исследования линейности, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты статистической обработки полученных нами данных в ходе исследования линейности

Свободный член линейной регрессии	Угловой коэффициент уравнения линейной зависимости (b)	Остаточная сумма квадратов отклонений (RSS)
0,0156	0,0198	0,0001533

Таким образом, полученные результаты соответствуют установленным требованиям, что подтверждает линейность аналитической методики.

Оценка повторяемости/сходимости результатов 10 повторений измерения оптической плотности раствора флуконазола 20 мкг/мл продемонстрировала хорошую воспроизводимость с $RSD=1,54\%$, что удовлетворяет установленному критерию приемлемости (не должно превышать 2%). Результаты статистической обработки полученных в ходе оценки прецизионности данных представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты статистической обработки данных, полученных в ходе оценки прецизионности

Субстанция, концентрация	Оптическая плотность	Среднее (μ)	Стандартное отклонение (SD)	RSD, %
Флуконазола 20 мкг/мл	0,4283	0,42156	0,0065	1,54
	0,4119			
	0,4267			
	0,4286			
	0,4274			
	0,4107			
	0,4218			
	0,4198			
	0,4187			
0,4217				

Правильность методики определения флуконазола была подтверждена соответствием параметров линейности и прецизионности с установленным критерием приемлемости.

Таким образом, разработанная методика признана корректной и может быть использована в рутинном контроле качества предлагаемой лекарственной формы. При исследовании использовали гель, приготовленный, как описано в разделе «Материалы и методы», содержащий 0,5% флуконазола, состав которого представлен в табл. 3.

Содержание флуконазола в приготовленном геле проводили в соответствии с описанной выше методикой. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 3

Состав противогрибкового геля с флуконазолом

Компоненты геля	Функциональные свойства компонента	Количество компонента, г
Флуконазол	Противогрибковое вещество	0,5
Витамин Д ₃	Противогрибковое вещество	0,005
Гидроксипропилметилцеллюлоза	Полимер	2,0
Глицерин	Увлажняющее вещество	5,0
Бензалкония хлорид	Эмульгатор и консервант	0,02
Вода очищенная	Растворитель	до 100,0

Таблица 4

Результаты количественного определения флуконазола в геле

A	C, %	Среднее	Стандартное отклонение (SD)	RSD, %
0,4033	0,478	A = 0,4124 C% = 0,489%	0,0066	1,61
0,4159	0,493			
0,4207	0,499			
0,4089	0,485			
0,4132	0,490			

Содержание флуконазола в противогрибковых гелях составило $0,4890 \pm 0,0066\%$, что соответствует заявленному содержанию флуконазола (0,5%) в геле.

Выводы

В результате проведенного исследования была разработана и валидирована методика количественного определения флуконазола в геле для местного применения с использованием УФ-спектроскопии. Методика показала высокую специфичность, линейность, прецизионность и правильность, что подтверждает её пригодность для анализа содержания флуконазола в лекарственных формах в процессе изготовления и при изучении стабильности разрабатываемой лекарственной формы.

Сведения об авторах статьи:

Алхамви Ола – аспирант второго года обучения по научной специальности: 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств Института фармации, химии и биологии НИУ БелГУ. Адрес: 308007 г. Белгород, ул. Студенческая улица, 14. Email: Oalalhamwi6@gmail.com.

Жилиякова Елена Теодоровна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии Института фармации, химии и биологии НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Email: EZhilyakova@bsuedu.ru.

Фадеева Дарья Александровна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации, химии и биологии НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Email: Fadeeva@bsuedu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ismail, M.T. Epidemiological survey of dermatophytosis in Damascus, Syria, from 2008 to 2016 / M.T. Ismail, A. Al-Kafri // *Current Medical Mycology*. – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 32-36. – DOI: 10.18869/acadpub.cmm.2.3.32.
2. Жилиякова, Е.Т. Фармацевтический рынок Сирийской Арабской Республики противогрибковых лекарственных препаратов / Е.Т. Жилиякова, О. Альхамви // *Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: электронный ресурс*. – Москва, 2023. – URL: <https://disk.yandex.ru/i/1xTMVkkI3DRbw> (дата обращения: 10.03.2025).
3. Nishad, R.K. Formulation and Characterization of Antifungal Gel containing Fluconazole / R.K. Nishad, A.K. Shukla, J.N. Mishra // *International Journal of Advance Research and Innovative Ideas in Education*. – 2020. – Vol. 6, № 5. – P. 129-143.
4. Kaur, S. A Review on Fluconazole / S. Kaur, N. Kaur, G. Kaur, P. Kumar // *Journal of Research in Applied Sciences and Biotechnology*. – 2023. – Vol. 2, № 3. – P. 41-43. – DOI: 10.55544/jrasb.2.3.6.
5. Sadasivudu, P. Development and validation of RP-HPLC and UV methods of analysis for fluconazole in pharmaceutical solid dosage forms / P. Sadasivudu, N. Shastri, M. Sadanandam // *International Journal of ChemTech Research*. – 2009. – Vol. 1. – P. 1131-1136.
6. Об утверждении Руководства по валидации аналитических методов проведения испытаний лекарственных средств: Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113: [электронный ресурс] // *Евразийская экономическая комиссия*. – 2018. – URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/18kr0113/> (дата обращения: 27.04.2025).
7. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях: [электронный ресурс] // *Государственная фармакопея Российской Федерации*. – 15-е изд. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 23.04.2025).

REFERENCES

1. Ismail M.T., Al-Kafri A. Epidemiological survey of dermatophytosis in Damascus, Syria, from 2008 to 2016. *Current Medical Mycology*. 2016;2(3):32–36. DOI: 10.18869/acadpub.cmm.2.3.32. (in Engl)
2. Zhilyakova E.T., Alkhamvi O. Farmatsevticheskiy rynek Siriyskoy Arabskoy Respubliki protivogribovykh lekarstvennykh preparatov (*Pharmaceutical market of the Syrian Arab Republic for antifungal drugs*). *Sovremennye tendentsii razvitiya tekhnologiy zdorov'esbere-zheniya*. Moscow, 2023. URL: <https://disk.yandex.ru/i/1xTMVkkI3DRbw> (accessed: 10.03.2025). (In Russ)
3. Nishad R.K., Shukla A.K., Mishra J.N. Formulation and Characterization of Antifungal Gel containing Fluconazole. *International Journal of Advance Research and Innovative Ideas in Education*. 2020;6(5):129–143. (in Engl)
4. Kaur S., Kaur N., Kaur G., Kumar P. A Review on Fluconazole. *Journal of Research in Applied Sciences and Biotechnology*. 2023;2(3):41–43. DOI: 10.55544/jrasb.2.3.6. (in Engl)
5. Sadasivudu P., Shastri N., Sadanandam M. Development and validation of RP-HPLC and UV methods of analysis for fluconazole in pharmaceutical solid dosage forms. *International Journal of ChemTech Research*. 2009;1:1131–1136. (in Engl)
6. Kollegiya Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii. Reshenie Kollegii Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 17 iyulya 2018 g. N 113 «Ob utverzhdenii Rukovodstva po validatsii analiticheskikh metodik provedeniya ispytaniy lekarstvennykh sredstv» (*Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission dated July 17, 2018, No. 113 «On the approval of the Guidelines for validation of analytical methods for drug testing»*). Eurasian Economic Commission. 2018. (In Russ).
7. Spektrofotometriya v ultravioletovoy i vidimoy oblastiakh (*Spectrophotometry in ultraviolet and visible regions*). *Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. 15th ed. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (accessed: 23.04.2025). (In Russ).

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 616-082:615.12:311.314
© Коллектив авторов, 2025

Д.Ф. Сайфуллоева¹, Т.Л. Малкова², Н.Б.Ростова², Ш.З. Сафаров¹ **ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН МЕДИЦИНСКИМИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ УСЛУГАМИ НА ПРИМЕРЕ ГОРНО-БАДАХШАНСКОЙ АВТОНОМНОЙ ОБЛАСТИ**

¹Таджикский национальный университет, г. Душанбе
²ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Минздрава России, г. Пермь

Цель. Анализ обеспеченности населения Горно-Бадахшанской автономной области (ГБАО) Республики Таджикистан (РТ) медицинскими и фармацевтическими услугами, определение проблем и путей их решения.

Материал и методы. Статистические данные Агентства по статистике при президенте РТ, Службы государственного надзора здравоохранения и социальной защиты населения, Управления здравоохранения ГБАО, документы, предоставленные главными врачами больниц.

В исследовании были использованы методы: ретроспективный анализ, статистический анализ, сравнительный анализ, структурно-логический анализ.

Результаты и обсуждение. ГБАО – самый большой по площади и самый малонаселенный высокогорный регион РТ (более 44% от общей площади, 2,27% от общей численности населения). Оказанием медицинской помощи населению занимаются 27 государственных учреждений здравоохранения: 1 областная больница, 7 – районных, 19 – региональных больниц на 43 сельских поселения. Только 23,5% койко-мест приходится на сельские больницы. Характерна диспропорция по количеству и видам отделений в столице области (15 из 17 видов), районах (5-9 видов), сельских поселениях (1-4 вида). Во многих больницах наблюдается нехватка или полное отсутствие врачей. На одно аптечное учреждение (АУ), в зависимости от территории приходится 3444-14100 граждан.

Заключение. Проведенное исследование показало недостаточную обеспеченность населения области медицинскими и фармацевтическими услугами, что влияет как на здоровье отдельных граждан, так и в целом на социально-экономический статус региона.

Ключевые слова: Республика Таджикистан, Горно-Бадахшанская автономная область, доступность медико-санитарной и фармацевтической помощи, здоровье граждан, социальный статус региона.

D.F. Saifulloeva, T.L. Malkova, N.B. Rostova, Sh.Z. Safarov **PROVISION OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN WITH MEDICAL AND PHARMACEUTICAL SERVICES USING THE EXAMPLE OF THE GORNO-BADAKHSHAN AUTONOMOUS REGION**

Objective. Analysis of the provision of the population of the Gorno-Badakhshan Autonomous Region (GBAO) of the Republic of Tajikistan (RT) with medical and pharmaceutical services, identification of problems and ways to solve them.

Material and methods. Statistical data of the Agency on Statistics under the President of the Republic of Tajikistan, the State Service for Supervision of Healthcare and Social Protection of the Population, the Healthcare Department of GBAO, documents provided by chief physicians of hospitals.

The following methods were used in the study: retrospective analysis, statistical analysis, comparative analysis, structural and logical analysis.

Results and discussion. GBAO is the largest and most sparsely populated highland region of the Republic of Tajikistan (more than 44% of the total area, 2.27% of the total population). Medical care is provided to the population by 27 state healthcare institutions: 1 regional hospital, 7 district, 19 regional hospitals in 43 rural settlements. Only 23.5% of beds are in rural hospitals. There is a disproportion in the number and types of departments in the capital of the region (15 out of 17 types), districts (5-9 types), rural settlements (1-4 types). Many hospitals have a shortage or complete absence of doctors. The number of citizens per pharmacy institution (PI), depending on the territory, is within 3444-14100.

Conclusion. The conducted research showed insufficient provision of the region's population with medical and pharmaceutical services, which affects both the health of individual citizens and the overall socio-economic status of the region.

Key words: Republic of Tajikistan, Gorno-Badakhshan Autonomous Region, availability of medical and sanitary and pharmaceutical care, health of citizens, social status of the region.

Развитие и улучшение социально-экономического уровня жизни населения является стратегической задачей для каждой страны, в том числе и для Республики Таджикистан (РТ). В целях улучшения качества жизни населения и устойчивого развития экономики страны была принята Национальная стратегия развития РТ на период до 2030 года, в основу которой положены, в том числе, программы развития отдельных регионов республики. Особое внимание было уделено регионам с

низким социально-экономическим статусом, одним из которых является Горно-Бадахшанская автономная область (ГБАО) [1].

Целью исследования является анализ обеспеченности населения Горно-Бадахшанской автономной области РТ медицинскими и фармацевтическими услугами и определение проблем и путей их решения.

Материал и методы

При проведении исследования были использованы законодательные и нормативные

документы РТ, статистические данные Агентства по статистике при президенте РТ, Службы государственного надзора здравоохранения и социальной защиты населения РТ от 01.02.2024 г. №15/1-120ф, Управления Службы государственного надзора здравоохранения и социальной защиты населения в ГБАО от 09.02.2024 г., Управления здравоохранения ГБАО от 21.02.2024 г., документы, предоставленные главными врачами больницы.

В исследовании были использованы ретроспективный анализ, статистический анализ, сравнительный анализ, структурно-логический анализ. Для обработки данных использовался программный продукт Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

ГБАО граничит с трёх сторон с другими государствами: на севере с Кыргызстаном, на востоке с Китайской Народной Республикой, с Афганистаном, с запада и с северо-запада с районами республиканского подчинения Таджикистана, с юго-запада с Хатлонской областью республики Таджикистан. С 1925 года

ГБАО является отдельным регионом республики Таджикистан [2].

Правовой статус и система органов власти в ГБАО регулируются Конституционным законом РТ «О Горно-Бадахшанской автономной области», Конституцией (Глава 7) и законодательством Республики Таджикистан. ГБАО имеет обособленный статус автономной области относительно иных административно-территориальных единиц РТ [4].

Более 90% территории ГБАО представляют собой высокогорье, относящееся к горной системе Памир. Это одно из самых высокогорных мест в мире (7495 м над уровнем моря) наряду с Гималаями, Каракорумом, Гиндукушем, Тибетом, Тянь-Шанем, Куньлунем и Андами. Расстояния между районными центрами и областным центром (г. Хорог) варьируют от 15 до 340 км [2,3]. В ходе исследования был проведен анализ административного деления ГБАО на отдельные территории (табл. 1). В состав ГБАО входит административный центр – г. Хорог, 7 районов, 10 микрорайонов, 43 сельских поселения [3,4]

Таблица 1

Характеристика административных подразделений Горно-Бадахшанской автономной области			
Регионы ГБАО	Год образования	Количество микрорайонов и сельских поселений	Название микрорайонов и сельских поселений ГБАО
Город Хорог	1932	10 микрорайонов	Андарзитез; Моёншо Назаршоев; Ниводак; Носири Хусрав; Сайфулло Абдуллоев; Султони Вали; Тем; Шашхоруг; Бархоруг; 75-летия ГБАО
Ишкашимский район	1932	7 сельских поселений	Аскар Замиров; Вранг; Зонг; Ишкочим; Птуп; Вахан; Казидех
Шугнанский район	1932	7 сельских поселений	Ванкала; Вер; Дарморахт; Навабад; Поршинев; Сохчарв; Сучан
Рушанский район	1932	7 сельских поселений	Бартанг; Басид; Муминшо Абдулвосиев; Назаршо Додхудоев; Пастуф; Рушан; Савноб
Рошткалинский район	1992	6 сельских поселений	Барвоз; Мирсаид Миршакар; Рошткала; Сежд; Тавдем; Тусиян
Мургабский район	1932	6 сельских поселений	Аличур; Гожо Бердибоев; Каракуль; Мургаб; Ранкуль; Кизилрабат
Ванджский район	1933	6 сельских поселений	Вандж; Водхуд; Джовидон; Рованд; Техарв; Язгулом
Дарвазский район	1930	4 сельских поселения	Вишхарв; Нульванд; Сагирдашт; Калаи Хумб

ГБАО – самый большой по площади регион Республики Таджикистан. Площадь ГБАО составляет более 44% от общей площади страны (64100 км²) [3,5]. Следует отметить, что из общей площади ГБАО пригодны для жизни только 3% территории, которые являются долинами горных рек. В табл. 2 представлен рейтинг городов и районов ГБАО по занимаемой площади.

Несмотря на большую площадь ГБАО в сравнении с другими регионами страны является самой малонаселённой. Общая численность населения области за 2024 год составляет 233600 (2,27% от общей численности населения Таджикистана) человек, плотность населения – 3,7 человека/км². При этом 17,1% приходится на долю городского населения,

82,9% – на долю сельского населения [3,6]. В табл. 3 представлен рейтинг городов и районов ГБАО по численности населения. Соотношение площади административного подразделения и число жителей (выраженное в процентах) (рис. 1).

Таблица 2

Рейтинг городов и районов ГБАО по занимаемой площади		
Города и районы ГБАО	Площадь, км ²	%
Мургабский район	37300	58,19
Рушанский район	5900	9,20
Шугнанский район	4600	7,18
Ванджский район	4400	6,86
Рошткалинский район	4300	6,71
Ишкашимский район	3700	5,77
Дарвазский район	2800	4,37
город Хорог	1100	1,72
Итого	64100	100

Таблица 3
Рейтинг городов и районов ГБАО по количеству населения

Города и районы ГБАО	Население, чел. (2024 год)	Плотность населения, чел/ км ²	%
Город Хорог	31400	28,54	13,44
Шугнанский район	39900	8,67	17,08
Ванджский район	35400	8,04	15,15
Ишкашимский район	31000	8,37	13,27
Рушанский район	26700	4,52	11,44
Рошткалинский район	28200	6,55	12,07
Дарвазский район	24300	8,67	10,40
Мургабский район	16700	0,44	7,15

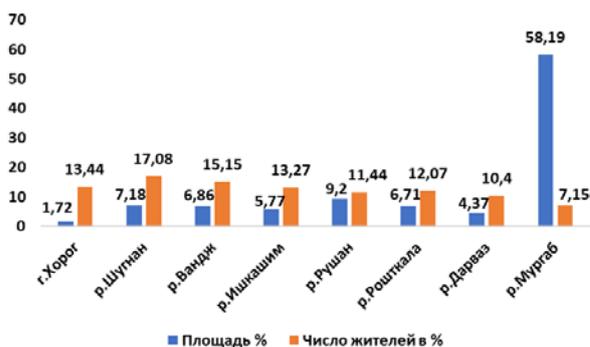


Рис. 1 Сравнительная оценка подразделений ГБАО по площади и проживающему населению (г-город, р- район)

Среднегодовой прирост населения области равен 1,2%. Рост численности трудоспособного населения способствует ускорению экономического развития области. В настоящее время ГБАО остаётся наименее экономически развитым регионом Таджикистана. При этом отмечается территориальная диспропорция развития промышленности. Размещению новых предприятий в высокогорных районах препятствует прежде всего слабая транспортная доступность и недостаток квалифицированной рабочей силы [3,7,9]. За последние годы правительство страны приняло ряд решений, направленных на стабилизацию социально-экономического развития региона и создание благоприятных условий для работы международных гуманитарных программ [10]. Одной из стратегических целей программы развития области на следующие годы является снижение уровня безработицы, обеспечение населения постоянными рабочими местами и продуктивной занятостью. На данный момент в ГБАО реализуется 9 программ социально-экономического развития на 2021-2025 гг. на сумму 7 млрд. сомони [6,11].

Оказанием медицинской и фармацевтической помощи в ГБАО занимаются 410 учреждений здравоохранения, из общего числа которых 16,59% составляют фармацевтические учреждения (68 аптек), 83,41% – медицинские: 232 учреждения относятся к уровню первичной медико-санитарной помощи, 110 учреждений больничного уровня, больни-

цы и специализированные центры. В области работает 27 государственных учреждений здравоохранения: 1 областная больница, 7 – районных, 19 – региональных (сельских) больниц, расположенных в 19 сельских поселениях ГБАО из 43. Всего в больницах области 1471 койко-место, из них 417 коек приходится на долю областной больницы (г. Хорог), 709 коек – на долю районных больниц, 345 коек – на долю сельских больниц. При этом в областной больнице города Хорог работает 15 из 17 возможных видов специализированных отделений, в районных больницах – от 5 до 9 видов – это терапевтическое, родильное, детское, гинекологическое, инфекционное отделения. В сельских больницах число отделений составляет от 1 до 4. Особенности местоположения населенных пунктов, отдаленность от областного центра, нехватка специализированных отделений и врачей нужной направленности негативно влияет на качество оказания жителям ГБАО медицинской помощи.

Общее число стационарных больных за период 2019-2023 гг. в больницах ГБАО составило 103451 по отношению к общей численности населения области, среднее значение больных в год равно 8,86% (рис. 2). При этом 34863 человека проходили лечение в областной многопрофильной больнице города Хорога, 43281 человек – в районных больницах, 25307 человек – в сельских больницах.

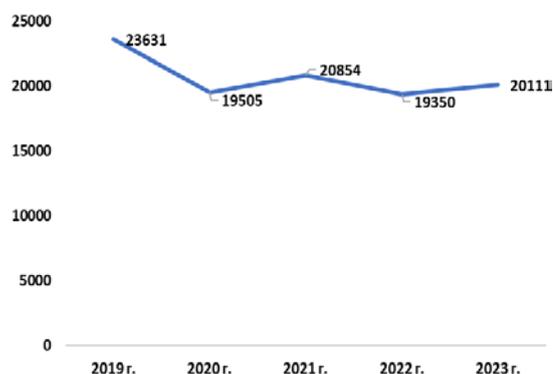


Рис. 2. График распределения по годам количества больных, проходивших лечение в стационаре

На рис. 3 представлены данные по стационарным больным с учетом административных районов ГБАО по отношению к численности жителей. В качестве основных причин высокого уровня заболеваемости в самом малонаселенном и самом крупном по площади Мургабском районе (62,93% получивших лечение в стационаре по отношению к численности проживающих) по сравнению с другими районами ГБАО можно назвать холодные погодные условия горной местности и низкое качество жизни населения района.

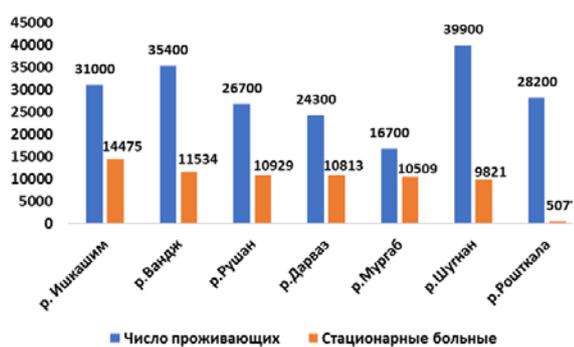


Рис. 3. Количество стационарных больных к численности проживающих отдельных районов ГБАО

В ГБАО на 10 000 населения приходится 21,4 врача, что близко к среднему показателю количества врачей в целом по РТ – 21,2. Для сравнения в Хатлонской области этот показатель примерно в два раза ниже и составляет 11,6. Однако следует учитывать, что Хатлонская область имеет компактную территорию и является самой густонаселенной областью Таджикистана, количество жителей в ней 3 697800 человек. Наибольшая численность врачей наблюдается в столице РТ Душанбе, где на 10000 жителей приходится 83,2 доли врача. С учётом роста населения потребность в медицинских кадрах постоянно растет, что необходимо учитывать в рамках превентивных мер на рынках образования, здравоохранения и труда [12].

В больницах ГБАО в период исследования работали 147 врачей и 670 медсестёр/медбратьев. Необходимо отметить, что показатель обеспеченности медучреждения средними медицинскими работниками составляет 90,8 на 10 000 населения, что превышает средний показатель по стране – 58,6. В столице области на 1 врача приходится 523 пациента. В районах ГБАО ситуация значительно хуже: количество пациентов на 1 врача в больницах Дарвазского района составляет 1620, Ванджского района – 2082, Рушанского района – 1993, Ишкашимского района – 2214, Шугнанского района – 1907, Рошткалинского района – 5640, Мургабского района – 2783. В ходе исследования было выявлено, что во многих больницах ГБАО наблюдается нехватка или полное отсутствие врачей. Даже в областной больнице в г. Хорог практикует 60 врачей при общей потребности 90 специалистов. Указанная проблема особенно прослеживается в больницах сельских поселений: из 19 больниц в 8 наблюдается острая нехватка врачей. Например, в сельском поселении Сагирдашт Дарвазского района в 4-х отделениях работает 3 врача. Всего по 1 врачу работают в 3-х отделениях больницы в поселении Язгулям Ванджского района, в 4-х отделениях в поселениях

Вранг и Тугтоз Ишкашимского района, в 2-х отделениях в поселениях Ванкальа, Вер, Дарморахт Шугнанского района, в 3-х отделениях поселения Тохтамиш Мургабского района. Полностью отсутствуют медицинские специалисты с высшим образованием в 5 больницах сельских поселений Джавшангсоз Рошткалинского района, Каракул, Рангкул, Аличур, Конакуртан Мургабского района.

Несмотря на то, что за последние 10 лет в РТ количество врачей и профессионально подготовленного персонала среднего звена возросло на 34,5% и 70,1% соответственно (врачей в Таджикистане готовят 3 высших учебных заведения), страна сталкивается с проблемой дефицита медицинского персонала по ряду конкретных специальностей (семейные врачи, педиатры, неонатологи, психиатры-наркологи, инфекционисты, реабилитологи и др.). К причинам недостатка врачей можно отнести отсутствие мотивационных стимулов у молодых специалистов ехать на работу в отдаленные районы, в том числе рост миграции медицинского персонала за пределы страны [13]. Следует отметить, что сегодня ГБАО нуждается в 103 врачах семейной медицины, 7 врачах-неврологах и 137 других групп врачей по различным специальностям.

Закон РТ «О лекарстве, медицинских товарах и фармацевтической деятельности» от 25.05.2022 №726 [14] регулирует отношения в сфере обращения лекарственных средств (ЛС), медицинских товаров (МТ) и парафармацевтических средств (ПФС) после их государственной регистрации в установленном порядке (статьи 15,17).

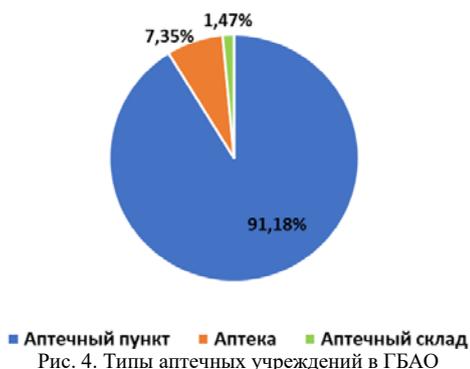
Оказанием фармацевтической помощи в автономной области занимаются 68 аптечных учреждений (АУ). Самый большой сегмент в общей структуре занимают АУ в форме филиалов ООО (обособленные подразделения предприятий оптовой торговли ЛС) – 46 (67,65%). 15 АУ (22,06%) – индивидуальные предприниматели (ИП), 5 (7,35%) – АУ Службы Ага Хана по здравоохранению, 2 (2,94%) относятся к закрытым акционерным обществам (ЗАО). На данный момент в РТ 119 предприятий оптовой торговли имеют свои аптечные сети по всей республике, 27 из них представлены АУ в ГБАО. Наибольшее число аптек (7) входят в состав аптечных сетей ООО «Сабз». Кроме этого, по 3 аптеки приходятся на долю ООО «Панацея», ООО «Шахриёр», ООО «Шоди». По 1-2 аптеки относятся к ООО «Солим», ООО «Маърифат», ООО «Шукрона», ООО «Авиценна» и др. Предприятия оптовой торговли ЛС сами обеспечивают свои филиалы

основным аптечным ассортиментом, что очень важно с учетом большой отдаленности автономной области.

Второе место по количеству аптек занимают индивидуальные предприниматели (ИП). Снабжением АУ такого типа занимаются непосредственно заведующие. Товары аптечного ассортимента в основном закупаются на аптечных складах или у отечественных производителей (примерно 3%). Это существенно влияет на экономическую доступность фармацевтической продукции, которая проходит через несколько уровней участников товародвижения. Например, в случае закупки импортных ЛС используется следующая схема: производитель → предприятие оптовой торговли ЛС (т.к. импортом ЛС могут заниматься только юридические лица) → аптечные склады → аптечное учреждение → потребитель, поэтому в последнее десятилетие число АУ ИП резко снизилось [15]. АУ Службы здравоохранения Ага Хана, которые учреждены в форме национальных обслуживающих компаний во многих странах мира, в том числе и в Таджикистане, полностью обеспечиваются товарами аптечного ассортимента через единую систему.

По организационному типу АУ ГБАО делятся на аптечные склады, аптеки и аптечные пункты (рис. 4).

Необходимо отметить, что единственный аптечный склад и 5 аптек являются собственностью Службы здравоохранения Ага Хана. В аптечных пунктах производится отпуск только готовых лекарственных форм, характер товарного ассортимента у них универсальный. Производственные аптеки в ГБАО отсутствуют. Из общего числа АУ 29 (42,65%) являются городскими, а остальные 39 (57,35%) – сельскими (табл. 4).



Тревогу вызывает то, что АУ в основном расположены либо в центре районов, либо в одном сельском поселении района. Например, в Рошткалинском районе (в его составе 6 сельских поселений) всего 2 АУ и

оба находятся в сельском поселении Медон. Аналогичная ситуация наблюдается и в Ванджском районе, в котором все 6 АУ расположены в центральном поселении этого района. Географическая разобщенность и труднодоступность многих поселений ГБАО негативно влияют на возможность сельского населения своевременно приобрести необходимые лекарственные средства (ЛС) и медицинские товары (МТ).

Таблица 4
Распределение аптечных учреждений ГБАО по городам и районам

Города и районы ГБАО	Количество аптечных учреждений	Количество населения на 1 аптечное учреждение
Города ГБАО		
город Хорог	29	1083
Итого по городам	29	1083
Районы ГБАО		
Шугнанский район	6	6650
Ванджский район	6	5900
Ишкашимский район	9	3444
Рушанский район	6	4450
Рошткалинский район	2	14100
Дарвазский район	7	3471
Мургабский район	3	5567
Итого по районам	39	5185

Всего в ГБАО зарегистрировано 8 фармацевтических предприятий, однако с 2022 года прекратили работу 3 предприятия – ООО «Помир-Фарзона» (г. Хорог), цех по переработке лекарственных растений (р. Рошткаля) и ООО «САКТИБ» (р. Шугнон). Первые два предприятия занимались сбором и переработкой лекарственных растений, третье производило бентонитовую глину. Основной причиной их остановки был небольшой спрос и сезонность работы. Самым крупным среди действующих предприятий ГБАО является ООО «Авиценна» (г. Хорог), производящее 40 наименований ЛС объемом около 3 тысяч единиц. ООО «Панасея» (г. Хорог) производит 8 наименований ЛС на основе природного сырья, ООО «Промышленно-технологический инновационный парк района» (р. Дарвоз) – всего 5 наименований ЛС (меновазин, спирт 70%, облепиховое масло), ООО «Гулчехра 80» (Ишкочим) выпускает до 20 л облепихового масла, как и частное предприятие «Васила», которое производит продукцию на основе облепихи: 100 л масла, 300 л нектара, 10 кг мази, 20 кг варенья в год.

Таким образом, ассортимент производимой на территории ГБАО фармацевтической продукции включает всего 58 наименований, что составляет 11,1% от общего количества наименований ЛС (522), производителями которых являются предприятия Таджи-

кистана. Следует отметить, что 43% ассортимента обеспечивается за счет растительного сырья региона. Большинство предприятий не оснащено современной техникой, развитие производства ограничено низким спросом, сезонностью, кадровой недостаточностью.

Заключение

Проведенное исследование показало недостаточную обеспеченность населения ГБАО медицинскими и фармацевтическими услугами, что влияет как на здоровье отдельных граждан, так и на качество жизни населения региона в целом. Подтверждена труднодоступность медицинской помощи, определяемая недостаточностью кадрового потенциала

(необеспеченностью медицинским персоналом в отдельных районах области) и наличием диспропорции в специализированных отделениях стационаров. Следует также отметить неравномерность обеспеченности фармацевтическими услугами: в отдельных районах области на одно АУ приходится до 14100 жителей. Минимальным является технический и кадровый потенциал по производству фармацевтической продукции на основе растительных ресурсов области. Все это определило необходимость разработки предложений по совершенствованию организации медицинской и фармацевтической помощи населению ГБАО Республики Таджикистан.

Сведения об авторах статьи:

Сайфуллоева Дилбар Файзидиновна – к.фарм.н., докторант кафедры фармацевтической химии и управления и экономики фармации Таджикского национального университета. Адрес: 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17. E-mail: saifulloeva-dilbar@mail.ru.

Малкова Тамара Леонидовна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Телефон: (342) 282-58-65. E-mail: kaftox1@mail.ru.

Ростова Наталья Борисовна – д.фарм.н., доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: n-rostova@mail.ru.

Сафаров Шахром Зайнуллоевич – ассистент кафедры фармацевтической химии и управления и экономики фармации Таджикского национального университета. Адрес: 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 17. E-mail: shahroms1998@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная стратегия развития Республики Таджикистан на период до 2030 года № 636 от 1 декабря 2016 г. URL: <https://mmk.tj/> (дата обращения 15.05.2024).
2. Памирский округ – Автономная область Горного Бадахшана – Горно-Бадахшанская автономная область: Справочник по истории КПСС 1898 – 1991. URL: <http://www.knowbysight.info/> (дата обращения 27.05.2024).
3. Демографический ежегодник Республики Таджикистан за период 2024 год. URL: <https://www.stat.tj/majmuai-omorii-demografiyai-solonai-jumhuri-tojikiston-2024-ba-nashr-rasid/> (дата обращения 21.02.2025).
4. Конституционный закон Республики Таджикистан от 30.07.2007 г. №303 «О Горно-Бадахшанской автономной области». URL: https://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=18413/ (дата обращения 17.05.2024).
5. Официальный сайт. Министерство иностранных дел Республики Таджикистан. URL: <https://www.mfa.tj/ru/main/tadzhikistan/obshchaya-informatsiya/> (дата обращения 06.02.2025).
6. Официальный сайт. Агентство по статистике при президенте Республики Таджикистан. URL: <https://www.stat.tj/ru/> (дата обращения 07.02.2025).
7. Паршин П.Б. Место и роль Горно-Бадахшанской автономной области в государственной системе Таджикистана / П.Паршин // Международная аналитика. – 2016. – С. 83–96. DOI 10.46272/2587-8476-2016-0-2-83-96
8. Развитие промышленности в горно-бадахшанской автономной области Республики Таджикистан: динамика и территориальные особенности / Сабуриён М.М. [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2022. – № 3. – С. 79–85.
9. Статический ежегодник Республики Таджикистан / Агентство по статистике при Президенте РТ. Душанбе, 2018. 573 с. URL: <http://www.cisstat.info/base/event/491.pdf/> (дата обращения 27.05.2024).
10. Официальный сайт Президента Республики Таджикистан. Речь президента Республики Таджикистан на встрече с руководителями и активистами Горно-Бадахшанской автономной области 18.08.2023 г. URL: <https://president.tj/> (дата обращения 27.05.2024).
11. Джумахонова М.А. Экономический потенциал Горно-Бадахшанской автономной области Республики Таджикистан / М.А. Джумахонова, Ф.М. Гарибова // Постсоветские исследования. – 2024. – Т.7, № 7. – С. 754–761.
12. Программа среднесрочного развития Республики Таджикистан на 2021-2025 годы от 30 апреля 2021 года, №168. URL: https://adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=139443&conttype=5/ (дата обращения 02.03.2025).
13. Постановление Правительства Республики Таджикистан от 30 сентября 2021 года, № 414 «О Стратегии охраны здоровья населения Республики Таджикистан на период до 2030 года». URL: https://adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=140294/ (дата обращения 02.03.2025).
14. Закон Республики Таджикистан «О лекарстве, медицинских товарах и фармацевтической деятельности» от 25 мая 2022 №726. URL: https://adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=142652/ (дата обращения 27.05.2024).
15. Сайфуллоева, Д. Ф. Общая характеристика и тенденции развития отечественного фармацевтического рынка Республики Таджикистан / Д. Ф. Сайфуллоева // WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS: сборник статей XLI Международной научно-практической конференции, Пенза, 30 марта 2020 года. – Пенза: «Наука и Просвещение» (ИП Гуляев Г.Ю.). – 2020. – С. 154–159.

REFERENCES

1. Natsional'naya strategiya razvitiya Respubliki Tadjikistan na period do 2030 goda № 636 ot 1 dekabrya 2016 g. (*National Development Strategy of the Republic of Tajikistan for the period up to 2030 No. 636 dated December 1, 2016*). URL: <https://mmk.tj/> (Accessed: 15.05.2024). (In Russ).
2. Pamiirskii okrug – Avtonomnaya oblast' Gornogo Badakhshana – Gorno-Badakhshanskaya avtonomnaya oblast' (*Pamir District – Gorny Badakhshan Autonomous Region – Gorno-Badakhshan Autonomous Region*). Spravochnik po istorii KPSS 1898 – 1991. URL: <http://www.knowbysight.info/> (Accessed: 27.05.2024). (In Russ).
3. Demograficheskij ezhegodnik Respubliki Tadjikistan za period 2024 god (*Demographic Yearbook of the Republic of Tajikistan for the period 2024*). URL: <https://www.stat.tj/majmuai-omorii-demografiyai-solonai-jumhuri-tojikiston> Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.– 2024-ba-nashr-rasid/ (Accessed: 21.02.2025). (In Russ).

4. Konstitutsionnyi zakon Respubliki Tadjikistan ot 30.07.2007 g. №303 «O Gorno-Badakhshanskoi avtonomnoi oblasti» (*Constitutional Law of the Republic of Tajikistan dated 30.07.2007 No. 303 «On the Gorno-Badakhshan Autonomous Region»*). URL: https://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=18413/ (Accessed: 17.05.2024). (In Russ).
5. Ofitsial'nyi sait. Ministerstvo inostrannykh del Respubliki Tadjikistan (*The official website. Ministry of Foreign Affairs of the Republic of Tajikistan*). URL: <https://www.mfa.tj/ru/main/tadjikistan/obshchaya-informatsiya/> (Accessed: 06.02.2025). (In Russ).
6. Ofitsial'nyi sait. Agentstvo po statistike pri prezidente Respubliki Tadjikistan (*The official website. Agency for Statistics under the President of the Republic of Tajikistan*). URL: <https://www.stat.tj/ru/> (Accessed: 07.02.2025). (In Russ).
7. Parshin P.B. Mesto i rol' Gorno-Badakhshanskoi avtonomnoi oblasti v gosudarstvennoi sisteme Tadjikistana (*The place and role of Gorno-Badakhshan Autonomous Region in the state system of Tajikistan*). Mezhdunarodnaya analitika. 2016;83–96. (In Russ). DOI 10.46272/2587-8476-2016-0-2-83-96.
8. Saburien M.M., Zakirov I.V., Anikina M.L., Aimanova E.E. Razvitie promyshlennosti v gorno-badakhshanskoi avtonomnoi oblasti Respubliki Tadjikistan: dinamika i territorial'nye osobennosti (*Industry development in the Gorno-Badakhshan autonomous region of the Republic of Tajikistan: dynamics and territorial features*). Uspekhi sovremenogo estestvoznaniya. 2022;3:79-85. (In Russ).
9. Stacheskii ezhegodnik Respubliki Tadjikistan (*Static Yearbook of the Republic of Tajikistan*). Agentstvo po statistike pri Prezidente RT. Dushanbe, 2018:573 s. URL: <http://www.cisstat.info/base/event/491.pdf/> (Accessed: 27.05.2024). (In Russ).
10. Ofitsial'nyi sait Prezidenta Respubliki Tadjikistan. Rech' prezidenta Respubliki Tadjikistan na vstreche s rukovoditelyami i aktivistami Gorno-Badakhshanskoi avtonomnoi oblasti 18.08.2023 g (*The official website of the President of the Republic of Tajikistan. Speech by the President of the Republic of Tajikistan at a meeting with leaders and activists of Gorno-Badakhshan Autonomous Region on 08/18/2023*). URL: <https://president.tj/> (Accessed: 27.05.2024). (In Russ).
11. Dzhumakhonova M.A., Garibova F.M. Economic potential of the Gorno-badakhshan autonomous region of the Republic of Tajikistan. Postsovetkie issledovaniya. 2024;7(7):754-761. (In Russ).
12. Programma srednesrochnogo razvitiya Respubliki Tadjikistan na 2021-2025 gody ot 30 aprelya 2021 goda, №168 (*The Program of medium-term development of the Republic of Tajikistan for 2021-2025 dated April 30, 2021, No. 168*). URL: https://adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=139443&conttype=5/ (Accessed: 02.03.2025). (In Russ).
13. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Tadjikistan ot 30 sentyabrya 2021 goda, № 414 «O Strategii okhrany zdorov'ya naseleniya Respubliki Tadjikistan na period do 2030 goda» (*Resolution of the Government of the Republic of Tajikistan dated September 30, 2021, No. 414 «On the Strategy for Public Health Protection of the Republic of Tajikistan for the period up to 2030»*). URL: https://adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=140294/ (Accessed: 02.03.2025). (In Russ).
14. Zakon Respubliki Tadjikistan «O Lekarstve, meditsinskikh tovarakh i farmatsevticheskoi deyatelnosti ot 25 maya 2022 №726 (*Law of the Republic of Tajikistan «On Medicines, Medical Products and Pharmaceutical Activities dated May 25, 2022 No. 726*). URL: https://adlia.tj/show_doc.fwx?rgn=140294/ (Accessed: 02.03.2025). (In Russ).
15. Saifulloeva, D. F. Obshchaya kharakteristika i tendentsii razvitiya otechestvennogo farmatsevticheskogo rynka Respubliki Tadjikistan (*General characteristics and development trends of the domestic pharmaceutical market of the Republic of Tajikistan*). World science: problems and innovations: sbornik statei XLI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, Penza, 30 marta 2020 goda. – Penza: «Nauka i Prosveshchenie» (IP Gulyaev G.Yu.). 2020;154-159. – EDN QWPDGE. (In Russ).

УДК 615.12

© Т.Г. Афанасьева, Э.С. Ткачук, 2025

Т.Г. Афанасьева, Э.С. Ткачук
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ
АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦИСТИТА
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

Цель работы. Сравнительный анализ ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) пенициллинового ряда, применяемых при цистите в соответствии с инструкциями по медицинскому применению/листочками-вкладышами и нормативными документами Министерства здравоохранения РФ.

Материал и методы. На основании данных Государственного реестра лекарственных средств (14.01.2025 г.) с помощью математических и графических методов определены и представлены маркетинговые показатели фармацевтического рынка пенициллинов, рассчитан индекс обновления ассортимента.

Результаты. Выявлено, что 64% всех ЛП пенициллинов могут применяться для лечения цистита на основании инструкции у пациентов различных возрастных групп, а 54% – в педиатрической практике в соответствии с современными стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями.

Определено, что наиболее распространенным наименованием является амоксициллин+клавулановая кислота (производитель ПАО «Синтез» (16%) и ООО «Рузфарма» (9%)). Лекарственными формами – порошок (для приготовления раствора) для внутривенного и внутримышечного введений и таблетки, покрытые пленочной оболочкой (17% и 23% соответственно).

Заключение. Фармацевтический рынок ЛП пенициллинового ряда представлен широким ассортиментом. При этом среднее значение трехлетнего индекса обновления 35% говорит о его соответствии требованиям современной медицины.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, пенициллины, фармацевтический рынок, аптечные организации.

T.G. Afanasyeva, E.S. Tkachuk
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RANGE
OF PENICILLINS USED IN THE TREATMENT OF CYSTITIS

Objective. Comparative analysis of the range of penicillin medicines used for cystitis treatment in accordance with the instructions for medical use/leaflets and regulatory documents of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Material and methods. Based on the data from the State Register of Medicines (14.01.2025), the marketing indicators of the pharmaceutical penicillin market have been determined and presented using mathematical and graphical methods, and the assortment renewal index has been calculated.

Results. It was revealed that 64% of all medicinal products of penicillins can be used to treat cystitis based on the instructions in patients of different age groups, and 54% in pediatric practice in accordance with modern standards of medical care and clinical recommendations.

It was determined that the most common name is amoxicillin+clavulanic acid, manufactured by «Sintez» and «Ruzpharma» (16% and 13% respectively), dosage forms are powder for intravenous and intramuscular administration and film-coated tablets (17% and 23% respectively).

Conclusion. The pharmaceutical market of penicillin drugs is represented by a wide range, while the average value of the three-year renewal index of 35% indicates its compliance with the requirements of modern medicine.

Key words: antibacterial drugs, penicillins, pharmaceutical market, pharmacy organizations.

Противомикробные препараты системного действия являются одними из наиболее востребованных в структуре аптечного ассортимента РФ и, согласно отчетам DSM-Group за 2024 г. [4], в среднем занимают 7-е место рейтинга продаж как в стоимостном, так и в натуральном выражении среди всех АТХ-групп [16], 36,48% препаратов этой группы за 2024 г. составляют антибактериальные препараты системного действия, в том числе антибиотика пенициллинового ряда (14,6%).

В исследовании А.А. Халимовой за 2012-2021 гг. выявлено, что наибольший объем продаж имели антибиотики-пенициллины (в среднем, 650 тонн в год) [13]. И.А. Захаренков с соавт. в исследовании 2017-2021 гг. определили, что в амбулаторной практике наибольшим спросом пользуется именно данная группа препаратов [6].

Пенициллины являются одними из наиболее часто назначаемых и используемых антибиотических препаратов в мире и имеют многочисленные клинические показания [17]. Современные лекарственные препараты (ЛП) используются в лечении инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, ЖКТ, кожи, мягких тканей и др. Одной из важных областей применения является терапия инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, в том числе цистита, распространенность которого составляет около 26–36 млн случаев в год [14].

Лечение воспалительного процесса слизистой оболочки стенки мочевого пузыря включает в первую очередь назначение эмпирической антибактериальной терапии для элиминации возбудителя [15]. При этом медицинским работникам следует учитывать эффективность препаратов в отношении различных патогенных микроорганизмов, в том числе основного возбудителя цистита – *E.coli* [15], и возможный риск антибиотикорезистентности [3].

Таким образом, целью исследования является сравнительный анализ рынка лекарственных препаратов пенициллинового ряда, применяемых при цистите.

Материал и методы

С использованием фармакологической классификации Регистра лекарственных средств России (РЛС) [10] составлен перечень препаратов пенициллинового ряда, относя-

щихся к фармакологическим группам (ФГ) «Пенициллины» и «Пенициллины в комбинациях». В соответствии с Государственным реестром лекарственных средств (ГРЛС) по состоянию на 14.01.2025г. из полученного перечня сформирована информационная база изучаемых ЛП [1].

Далее проведен контент-анализ нормативной документации, утвержденной МЗ РФ в части терапии инфекционных заболеваний мочевыводящих путей, в результате которого из информационной базы выделены 2 группы ЛП для дальнейшего анализа: группа I – пенициллины, применяемые при цистите на основании общей характеристики лекарственного препарата/инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ОХЛП/ЛВ) [11]; группа II – пенициллины, применяемые при цистите на основании Приказа МЗ РФ №678н от 12.12.2023г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при инфекции мочевыводящих путей (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» [8] и клинических рекомендаций (КР) Минздрава России «Инфекция мочевых путей» (дети), 2024 г. [2].

Для всех исследуемых ЛП на основе сравнительного метода определены такие показатели, как торговое наименование (ТН), международное непатентованное наименование (МНН), страна-производитель, фирма-производитель, лекарственная форма (ЛФ), дозировка, дата регистрации ЛП.

В работе также применялись математический и графический методы. Анализ показателей исследуемого сегмента фармацевтического рынка проводился с помощью программы Microsoft Office Excel.

При расчетах использованы следующие формулы:

$$\text{индекс обновления (I}_0\text{)} = m/M,$$

где m – количество наименований новых ЛП, M – общее количество наименований ЛП, разрешенных к применению в РФ.

Результаты и обсуждение

В соответствии с данными ГРЛС на 14.01.2025г. зарегистрировано и разрешено к применению 126 ЛП, относящихся к ФГ «Пенициллины», и 228 ЛП группы «Пенициллины в комбинациях» (табл. 1).

Структура ассортимента зарегистрированных лекарственных препаратов групп «Пенициллины» и «Пенициллины в комбинациях», применяемых при цистите

Пенициллины			Пенициллины в комбинациях		
МНН/ группировочное наименование	Кол-во ТН	Кол-во ЛП	МНН/группировочное наименование	Кол-во ТН	Кол-во ЛП
Амоксициллин	10	63	Амоксициллин+клавулановая кислота	24	103
Ампициллин	4	33	Пиперациллин+тазобактам	10	25
Бензилпенициллин	4	18	Ампициллин+оксациллин	4	13
Оксациллин	1	9	Амоксициллин+сульбактам	5	22
Бензатина бензилпеницилин	1	3	Сультамициллин	1	2
			Ампициллин+сульбактам	11	54
			Бензатина бензилпенициллин+ бензилпенициллин натрия+ бензилпенициллин прокаина	2	6
			Бензатина бензилпенициллин+ бензилпенициллин прокаина	1	2
			ЛП «Ланцид Кит»	1	1
Всего...	20	126	Всего...	59	228

Наиболее широко представлены на рынке препараты амоксициллина и амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой. Монопрепараты включают 5 МНН, а комбинированные – 9 группировочных наименований (препарат «Ланцид Кит» выпускается в ЛФ «таблеток и капсул набор» каждое действующее вещество находится в отдельной ЛФ: амоксициллин – капсулы; кларитромицин – таблетки; лансопразол – капсулы кишечнорастворимые).

В результате анализа ОХЛП/ЛВ выявлено, что при цистите к назначению показаны 9 из 14 рассмотренных наименований ЛП: амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, оксациллин, амоксициллин + клавулановая кислота, пиперациллин + тазобактам, ампициллин + оксациллин, амоксициллин + сульбактам, сультамициллин (группа I – 64% от всех ЛП пенициллинов).

Антибиотики пенициллинового ряда ввиду высокого уровня резистентности микроорганизмов не рекомендованы для терапии цистита у взрослого населения, но остаются в числе препаратов выбора для лечения цистита у детей.

Так, в Приказе МЗ [8] указаны схемы лечения цистита препаратами ампициллина, оксациллина, амоксициллина+клавулановой кислоты, амоксициллина+сульбактама, пиперациллина+тазобактама, а в КР [2] в качестве препарата выбора указана комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой (группа II).

Таким образом, доля пенициллинов, применяемых при цистите у детей в соответствии с Приказом и КР, сокращается до 54% от всех пенициллинов или 84% от пенициллинов, применяемых при цистите согласно ОХЛП/ЛВ (рис. 1).

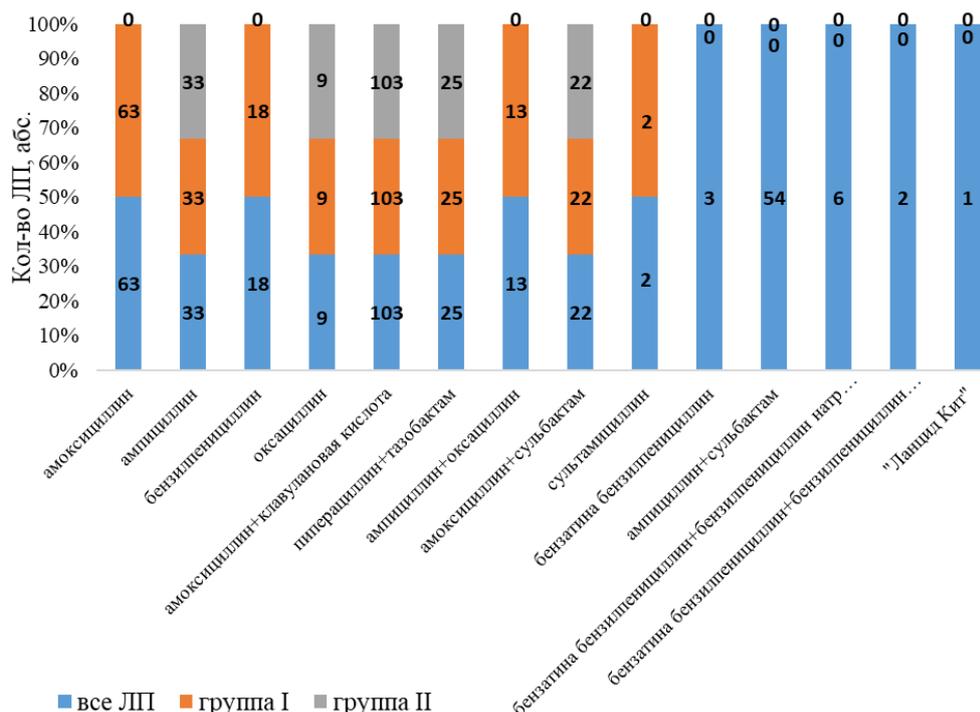


Рис. 1. Структура ассортимента лекарственных препаратов пенициллинов, применяемых при цистите

Исследуемые группы ЛП характеризуются большим числом производителей, что делает особенно важным анализ соотношения МНН и ТН, поскольку в целях соблюдения правил надлежащей аптечной практики [7] работнику аптечной организации следует уведомить посетителя о наличии препаратов различных ценовых категорий в рамках наименования, выписанного в рецепте.

В рассматриваемых группах преобладают ЛП отечественного производства, в то время как доля импортных составляет 19,1% в группе I, и 23,4% в группе II (рис. 2).

В табл. 2 указаны лидеры, выявленные в результате анализа исследуемых ЛП по производственному признаку.

Распределение ЛП по ведущим фирмам-производителям представлено на рис. 3.

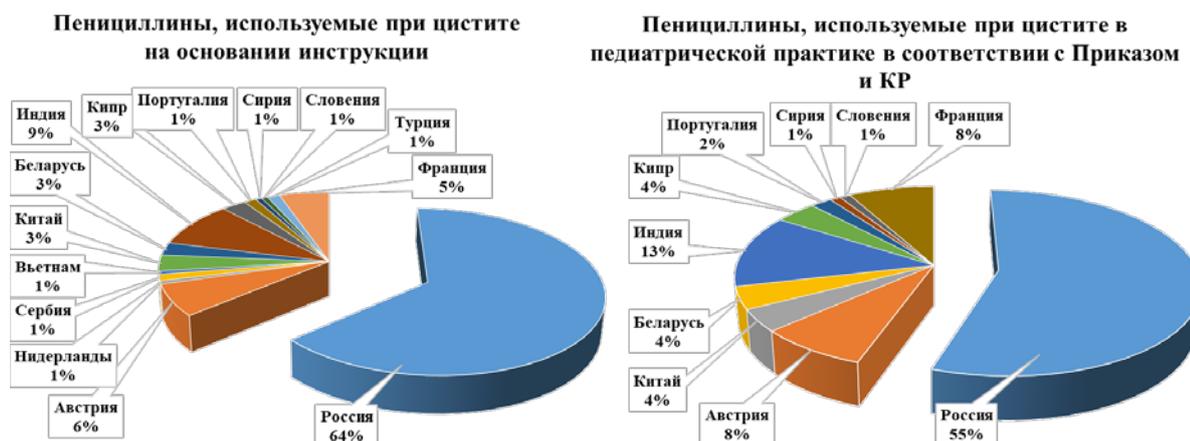


Рис. 2. Структура ассортимента лекарственных препаратов пенициллинов, применяемых при цистите (по странам-производителям)

Таблица 2

ТОП-3 страны- и фирмы-производители лекарственных препаратов пенициллинов, применяемых при цистите

Группа I		Группа II	
Страна	Фирма-производитель	Страна	Фирма-производитель
Россия	«Синтез»	Россия	«Рузфарма»
	«Биохимик»		«Синтез»
	«АВВА РУС»		«Биохимик»
Индия	«Альпа Лабораториз Лтд.»	Индия	«Альпа Лабораториз Лтд.»
	«Джодас Экспоим Пвт.Лтд»		«Джодас Экспоим Пвт.Лтд»
	«Микро Лабс Лимитед»		«Микро Лабс Лимитед»
Австрия	«Сандоз ГмбХ»	Австрия/ Франция	«Сандоз ГмбХ»/ «Глаксо Вэлком Продакшен»

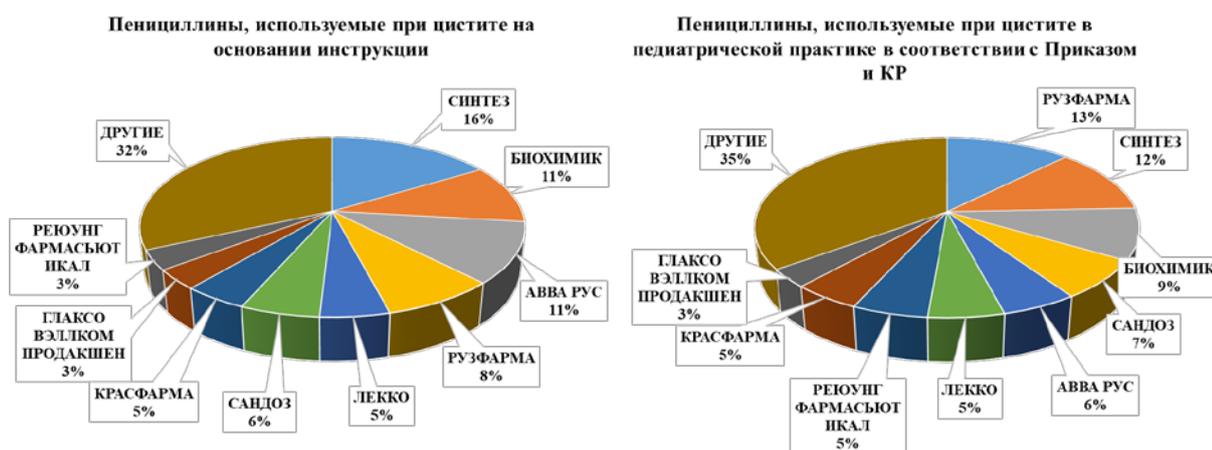


Рис. 3. Структура ассортимента лекарственных препаратов пенициллинов, применяемых при цистите (по фирмам-производителям)

Среди ТН самыми регистрируемыми являются:

брендированные: совпадают в группах I и II: «Амоксиклав» (9 регистрационных удостоверений (РУ)), «Аугментин» (8 РУ), «Амооктам» (4 РУ), «Медоклав» (4 РУ) и «Экоклав» (4 РУ);

небрендированные: группа I: Амоксициллин (14 РУ), Ампициллин (14 РУ), Оксациллин

(6 РУ); группа II: Ампициллин (14 РУ), Оксациллин (6 РУ), Ампициллина тригидрат (5 РУ) и Амоксициллин+Клавулановая кислота (5 РУ).

Из-за особенностей химической структуры антибиотика-пенициллины представлены твердыми ЛФ, причем среди группы I более половины (52,43%) вводятся энтерально, а среди группы II, наоборот, 53,12% ЛП вводятся парентерально (табл. 3).

Таблица 3

Структура ассортимента лекарственных препаратов пенициллинов, применяемых при цистите, по виду лекарственной формы

№ п/п	ЛФ	Кол-во ЛП, абс.		Доля, %	
		Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
1	Таблетки:	116	70	40,28	36,46
1.1	таблетки	34	10	11,81	5,21
1.2	покрытые оболочкой	3	3	1,04	1,56
1.3	покрытые плёночной оболочкой	46	45	15,97	23,44
1.4	диспергируемые	33	12	11,46	6,25
2	Капсулы	10	–	3,47	–
3	Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь	2	2	0,69	1,04
4	Порошки:	160	120	55,56	62,50
4.1	д/п суспензии для приёма внутрь	23	18	7,99	9,38
4.2	д/п раствора для внутривенного введения	33	31	11,46	16,15
4.3	д/п раствора для внутривенного и внутримышечного введения	48	37	16,67	19,27
4.4	д/п раствора для внутримышечного введения	22	16	7,64	8,33
4.5	д/п суспензии для внутримышечного введения	2	–	0,69	–
4.6	д/п раствора для внутримышечного и подкожного введения	6	–	2,08	–
4.7	д/п раствора для инъекций	4	–	1,39	–
4.8	д/п раствора для инъекций и местного применения	4	–	1,39	–
4.9	д/п раствора для инфузий	15	15	5,21	7,81
4.10	д/п концентрата для приготовления раствора для инфузий	3	3	1,04	1,56
	ИТОГО...	288 ЛП	192 ЛП	100%	100%

72% ЛП группы I (амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин, оксациллин, амоксициллин+клавулановая кислота) и 75% – группы II (ампициллин, оксациллин, амоксициллин+клавулановая кислота) относятся к жизненно необходимым и важнейшим лекарственным препаратам (ЖНВЛП), амоксициллин также входит в минимальный ассортимент ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи (для аптек) [9].

Динамика регистрации пенициллинов является нестабильной: в группе I за трехлетний период с 2022 по 2024 гг. зарегистрировано 18, 49 и 28 ЛП, индекс обновления составляет $33\% = ((18+49+28)/288) \times 100\%$.

В группе II за аналогичный период зарегистрировано 14, 29 и 28 ЛП соответственно, а индекс обновления при этом составляет $37\% = ((14+29+28)/192) \times 100\%$.

Выводы

Суммарно в ГРЛС по ФГ «Пенициллины» и «Пенициллины в комбинациях» на 14.01.2025г. зарегистрировано 354 ЛП, представленных 14 МНН / группировочными наименованиями и 79 ТН.

Более 60% всех зарегистрированных пенициллинов могут применяться при лечении цистита согласно ОХЛП/ЛВ у различных возрастных категорий пациентов (группа I), однако в соответствии с современными стандартами оказания медицинской помощи и КР

Минздрава России только 54% ЛП применяются в терапии данной нозологии, причем только в педиатрической практике (группа II).

Наиболее распространенными по абсолютным показателям в обеих группах являются группировочное наименование «амоксициллин + клавулановая кислота» и соответствующее ему ТН «Амоксиклав».

Суммарно среди обеих сравниваемых групп лидирует отечественное производство, а наиболее представленными компаниями-производителями являются «Синтез» (16% в группе I) и «Рузфарма» (9% в группе II).

Все изученные ЛП представлены твердыми ЛФ с примерно одинаковым соотношением энтеральных и парентеральных форм в рассматриваемых группах, в среднем 50% препаратов имеют форму порошка, а 38% – таблетки.

Почти три четверти ЛП как в I, так и во II группе относятся к перечню ЖНВЛП, а МНН амоксициллин также является и препаратом минимального обязательного ассортимента для аптек различных видов [9].

Изученные группы пенициллинов, применяемых в детской практике для лечения цистита, характеризуются средним показателем индекса обновления за 3 года (35%), что говорит о стабильности ассортимента, но в то же время о необходимом уровне его актуализации в соответствии с требованиями современной медицины.

Сведения об авторах статьи:

Афанасьева Татьяна Гавриловна – д.фарм.н., профессор кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: blueskyatg15@mail.ru.

Ткачук Элеонора Сергеевна – аспирант кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: aleonora.tkachuk@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] - <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 14.01.2025)
2. Клинические рекомендации Минздрава России «Инфекция мочевых путей» - возрастная категория: дети, 2024 г. [Электронный ресурс] - https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/281_3 (дата обращения: 14.01.2025)
3. Острый и рецидивирующий цистит. Что нам известно? / Л. А. Ходырева, А. В. Зайцев, А. Н. Берников [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2020. – Т. 28, № 11. – С. 69-74.
4. Отчеты DSM Group – «Фармацевтический рынок России», 2024 г. [Электронный ресурс] – <https://dsm.ru/news-reports/> (дата обращения: 18.01.2025)
5. Пособие для врачей-терапевтов по острому циститу (неосложненная инфекция мочевых путей) (код по МКБ-10 N30.0) / Л. А. Синякова, И. В. Косова, О. Б. Лоран, В. А. Барсегян // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 1. – С. 198-207. – DOI 10.18565/pharmateca.2024.1.198-206.
6. Потребление системных антибиотиков в России в 2017-2021 гг.: основные тенденции / И. А. Захаренков, С. А. Рачина, Р. С. Козлов, Ю. А. Белькова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 220-225. – DOI 10.36488/ctac.2022.3.220-225.
7. Приказ МЗ РФ N 647н от 31.08.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». [Электронный ресурс] – https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210618/ (дата обращения: 02.02.2025)
8. Приказ МЗ РФ N 678н от 12.12.2023 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при инфекции мочевыводящих путей (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». [Электронный ресурс] – https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_467981/ (дата обращения: 25.01.2025)
9. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [Электронный ресурс] – https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (дата обращения: 15.02.2025).
10. Регистр лекарственных средств России. [Электронный ресурс] – <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 11.01.2025)
11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 78 от 03.11.2016 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»
12. Современный фармацевтический рынок антибактериальных препаратов для лечения инфекций в амбулаторных условиях / Т. Г. Афанасьева, Е. Н. Махинова, Н. Н. Лаврова, Э. С. Ткачук // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 5-11.
13. Халимова, А. А. Обзор рынка антибиотиков и оценка перспектив его развития / А. А. Халимова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 77-83. [Электронный ресурс] – <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-rynka-antibiotikov-i-otsenka-perspektiv-ego-razvitiya> (дата обращения: 18.02.2025).
14. Эпидемиологическое исследование распространенности цистита у женщин Воронежской области / О. И. Аполихин, Ф. Вагенленер, Д. А. Войтко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 10-18.
15. Bono MJ, Leslie SW, Reyaert WC. Uncomplicated Urinary Tract Infections. 2023 Nov 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29261874.
16. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD). [Электронный ресурс] – https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (дата обращения: 23.01.2025 г.)
17. Yip DW, Gerriets V. Penicillin. 2024 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32119447.

REFERENCES

1. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv (*the State Register of medicines*). [Elektronnyi resurs] - <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (data obrashcheniya: 14.01.2025) (In Russ.)
2. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii «Infektsiya mochevykh putei» - voznrastnaya kategoriya: deti, 2024. (*Urinary tract infection - age group: children, 2024*) [Elektronnyi resurs] - https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/281_3 (data obrashcheniya: 14.01.2025) (In Russ.)
3. Khodyreva L.A., Zaitsev A.V., Bernikov A.N. [et al.] Acute and recurrent cystitis. What do we know? RMJ. 2020;28(11):69-74 (In Russ.)
4. Otchety DSM Group – «Farmatsevticheskii rynek Rossii» (Pharmaceutical market of Russia), 2024. [Elektronnyi resurs] - <https://dsm.ru/news-reports/> (data obrashcheniya: 18.01.2025) (In Russ.)
5. Sinyakova L. A., Kosova I. V., Loran O. B., Barsegyan V. A. Posobie dlya vrachei-terapevtov po ostromu tsistitu (neoslzhnennaya infektsiya mochevykh putei) (kod po MKB-10 N30.0) (*Manual for general practitioners on acute cystitis (uncomplicated urinary tract infection) (ICD-10 code N30.0)*). Farmateka. 2024;31(1):198-207 (In Russ.) DOI 10.18565
6. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017-2021. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2022;24(3):220-225. (In Russ.) DOI 10.36488
7. Prikaz MZ RF N 647n ot 31.08.2016. «Ob utverzhenii Pravil nadlezhashchei aptechnoi praktiki lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya». [Elektronnyi resurs] - https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210618/ (data obrashcheniya: 02.02.2025) (In Russ.)
8. Prikaz MZ RF N 678n ot 12.12.2023. «Ob utverzhenii standartov meditsinskoi pomoshchi detyam pri infektsii mochevyvodyashchikh putei (diagnostika, lechenie i dispansernoe nablyudenie)». [Elektronnyi resurs] - https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_467981/ (data obrashcheniya: 25.01.2025) (In Russ.)
9. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 12.10.2019 N 2406-r «Ob utverzhenii perechnya zhiznenno neobkhodimykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov, a takzhe perechnei lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimykh dlya okazaniya meditsinskoi pomoshchi» [Elektronnyi resurs] - https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/ (data obrashcheniya: 15.02.2025).
10. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. [Elektronnyi resurs] - <https://www.rlsnet.ru/> (data obrashcheniya: 11.01.2025) (In Russ.)
11. Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii № 78 ot 03.11.2016 «O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya» (In Russ.)
12. Afanasyeva T.G., Makhinova E.N., Lavrova N.N., Tkachuk E.S. The modern pharmaceutical market of antibacterial drugs for the treatment of infections in outpatient settings. Medical & pharmaceutical journal «PULSE». 2024;26(2):5-11. (In Russ.)
13. Khalimova A.A. Review of the antibiotics market and evaluation of its development prospects. Medical & pharmaceutical journal «PULSE». 2023; 2:77-83. DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-2-5-11 (In Russ.)
14. Apolikhin O.I., Wagenlehner F., Voytko D.A. [et al.] Epidemiological study of the prevalence of cystitis in women of the Voronezh region. Experimental and clinical urology. 2021;14(1):10-18. (In Russ.) DOI 10.29188/2222-8543-2021-14-1-10-18.
15. Bono MJ, Leslie SW, Reyaert WC. Uncomplicated Urinary Tract Infections. 2023 Nov 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29261874 (in Engl.)
16. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD). [Electronic resource] - https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (date of request: 23.01.2025 г.) (in Engl.)
17. Yip DW, Gerriets V. Penicillin. 2024 Feb 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32119447 (in Engl.)

К.С. Евдокимова, Л.Г. Дворникова, В.Ф. Турецкова
**АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО АССОРТИМЕНТА
 ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ
 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА**
*ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Барнаул*

Цель. Изучение современного ассортимента лекарственных форм, применяемых для лечения воспалительных заболеваний пародонта, с учетом активных компонентов, их фармакологического действия, а также доли отечественных и зарубежных препаратов.

Материал и методы. Анализ информации Государственного реестра лекарственных средств, справочника «Видаль Онлайн», а также из российских научных электронных библиотек eLIBRARY и Киберленинка.

Результаты. В результате проведенной работы нами было установлено наличие 218 лекарственных препаратов отечественных и зарубежных производителей, разрешенных для применения в стоматологической практике, выпускаемых в виде жидких лекарственных форм (67,89%), мягких лекарственных форм (7,34%), газообразных лекарственных форм (24,77%). На долю российских производителей приходится 86,24% лекарственных препаратов, зарубежных – 13,76%.

Заключение. Исследование показало доминирующее положение жидких лекарственных форм, отличающихся простотой в применении, быстрой доставкой действующих веществ к очагу воспаления. Мягкие лекарственные формы, несмотря на их потенциал, составляют лишь небольшую часть рынка. Выявлено ограниченное количество комбинированных препаратов, сочетающих антисептическое, противовоспалительное, анальгезирующее и регенеративное свойства. Перспективным направлением является создание гелей на основе природных биологически активных соединений, обладающих комплексным действием, что позволит повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: заболевания пародонта, стоматологические лекарственные формы, гингивит, пародонтит, анализ ассортимента.

K.S. Evdokimova, L.G. Dvornikova, V.F. Turetskova
**ANALYSIS OF THE MODERN ASSORTMENT OF MEDICINES
 USED TO TREAT INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES**

Objective. Assortment analysis of dosage forms used to treat inflammatory periodontal diseases, taking into account active components, their pharmacological activity, as well as a share of domestic and foreign medicines.

Material and methods. Analysis of data from the information array «State Register of Medicines», the reference book of medicines «Vidal Online» and data from modern literature: Russian scientific electronic libraries eLIBRARY© and Cyberleninka©.

Results. Results of the work established the presence of 218 medicinal products of domestic and foreign manufacturers, approved for use in dental practice, produced in the form of liquid dosage forms (67.89%), soft dosage forms (7.34%), gaseous dosage forms (24.77%). Russian manufacturers account for 86.24% of medicinal products, foreign ones - 13.76%.

Conclusion. The study showed the dominant position of liquid dosage forms, distinguished by ease of use, rapid delivery of active substances to the site of inflammation. Soft dosage forms, despite their potential, make up only a small part of the market. A limited number of combination drugs combining antiseptic, anti-inflammatory, analgesic and regenerative properties were identified. A promising direction is the creation of gels based on natural biologically active compounds with a complex effect, which will increase the effectiveness of therapy and improve the quality of life of patients.

Key words: periodontal diseases, dental dosage forms, gingivitis, periodontitis, assortment analysis.

Заболевания пародонта представляют собой одно из наиболее распространенных патологий полости рта, оказывающих значительное влияние на качество жизни пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания пародонта различной степени тяжести диагностируют у более 85% взрослого населения, что создает не только медицинскую, но и социальную проблему [1]. Воспалительные и деструктивные процессы в тканях пародонта, такие как гингивит, пародонтит и пародонтоз, приводят к потере зубов, нарушению жевательной функции, а также могут быть ассоциированы с системными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые патологии, сахарный диабет и ревматоидный артрит. В настоящее время при лечении воспалительных заболеваний пародонта применяется комплексный подход, включающий терапевтические, хирургиче-

ские, ортопедические и ортодонтические методы [2].

Ассортимент стоматологических лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний пародонта, достаточно разнообразен и включает препараты различных фармакотерапевтических групп, направленных на купирование воспалительного процесса, устранение патогенной микрофлоры, стимуляцию регенерации тканей. Особое внимание в последние годы уделяется разработке и внедрению различных стоматологических лекарственных форм, таких как гели, мази, пленки и адгезивные системы, которые обеспечивают пролонгированное действие активных веществ непосредственно в очаге поражения. Это позволяет не только повысить биодоступность препаратов, но и снизить системную нагрузку на организм пациента. Природные биологически активные соединения, обладающие анти-

бактериальными, антиоксидантными, иммуномодулирующими и репаративными свойствами открывают новые перспективы в терапии заболеваний пародонта [3].

Актуальность исследований ассортимента лекарственных средств, применяемых при лечении заболеваний пародонта, обусловлена необходимостью систематизации данных о препаратах, используемых в пародонтологии. Вышеизложенное позволит выявить группы применяемых лекарственных форм, особенности составов и целесообразность разработки и внедрения новых лекарственных форм и комбинированных препаратов, а также определить наилучшие направления для повышения качества и терапевтической эффективности разрабатываемых препаратов. Целью данной работы является изучение современного ассортимента лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний пародонта, с учетом активных компонентов, их фармакологического действия, видов лекарственных форм, а также доли отечественных и зарубежных препаратов.

В рамках исследования будут рассмотрены традиционные, инновационные препараты.

Материал и методы

Информационный поиск был проведен в период с 11 января по 15 февраля 2025 года с использованием данных из информационного массива «Государственный реестр лекарственных средств» [4], справочника лекарственных средств «Видаль Онлайн» [5] и данных современной литературы: российские научные электронные библиотеки eLIBRARY и Киберленинка [6, 7]. Поиск препаратов в вышеуказанных электронных базах данных осуществлялся по клинико-фармакологическим группам, международным непатентованным названиям (МНН), анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) и с помощью кодов МКБ. Подбор релевантных статей проводился, по ключевым словам, «заболевания пародонта», «стоматологические лекарственные формы». На основе полученных данных составлен перечень отечественных и зарубежных препаратов, разрешённых к медицинскому применению в Российской Федерации для лечения воспалительных заболеваний пародонта, а также определены используемые лекарственные формы и фармакологически активные компоненты. В данный обзор не были включены лекарственные препараты в виде твердых лекарственных форм (таблетки подъязычные, таблетки для рассасывания, таблетки защечные, леденцы и пастилки) в связи с невозможностью локализо-

вать их действие на воспаленном пародонте. В исследовании использовались методы аналитического подхода, включая обобщение, логический, системный и сравнительный анализ.

Результаты и обсуждение

В результате проведенной работы было установлено 218 лекарственных препаратов отечественных и зарубежных производителей, разрешенных для применения в стоматологической практике, выпускаемых в виде жидких лекарственных форм (67,89%), мягких лекарственных форм (7,34%), газообразных лекарственных форм (24,77%). На долю российских производителей приходится 86,24% лекарственных препаратов и зарубежных – 13,76%.

Лекарственные средства отечественного производства представлены 186 наименованиями, импортного производства – 32 наименованиями (Венгрия, Италия, Республика Хорватия, Турция, Босния и Герцеговина, Израиль, Польша, Индия, Германия, Республика Беларусь, Словения, Франция, Украина). Анализ применяемых лекарственных средств выявил преобладание жидких лекарственных форм (табл. 1).

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что жидкие лекарственные формы представлены:

1. Растворами: раствор для местного применения (22); раствор для полоскания (7); концентрат для приготовления раствора для местного и наружного применения (1); раствор для местного и наружного применения (71); раствор для местного и наружного применения [масляный] (1).
2. Настойками: настойка (16); настойка для приема внутрь, местного и наружного применения (3); настойка для ингаляций, местного и наружного применения (10).
3. Экстрактами: экстракт жидкий для приема внутрь и местного применения (14); экстракт для местного применения (2).
4. Маслом: масло для местного применения (1).

В качестве фармакологически активных компонентов в растворах применяются бензидамин (11), бензилдиметил-миристоиламинопропиламмоний (10), водорода пероксид (37), гексэтидин (6), грамицидин С (1), кетопрофен (6), хлоргексидина биглюконат (29), пихты сибирской терпены (1), обладающие противовоспалительным, противомикробным, местноанестезирующим, антисептическим, дезинфицирующим, противогрибковым, улучшающим трофику, регенерирующим действием. Для получения экстракционных препаратов наиболее часто используют продукт пчеловодства прополис и такие виды лекарственно-

го растительного сырья, как календулы лекарственной цветки, ромашки аптечной цветки, тысячелистника обыкновенного трава, дуба кора, арники трава, аира обыкновенного трава, мяты перечной трава, тимьяна трава, эвкалипта листья. Указанное сырье оказывает не

только противовоспалительное и антисептическое действие, но и гемостатическое, вяжущее, регенеративное действие на ткани пародонта. В составе лекарственных препаратов используются водные (76), неводные (46) растворители/экстрагенты и их комбинации (26).

Таблица 1

Активные компоненты в жидких стоматологических лекарственных формах

Активный(-ые) компонент(ы)	Страна производителя (количество производителей)	Фармакологическое действие	Лекарственная форма (количество лекарственных препаратов)
Бензидамин	Россия (7) Венгрия (1) Италия (1) Республика Хорватия (1) Турция (1)	Противомикробное, противовоспалительное и местноанестезирующее	Раствор для местного применения (11)
Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний	Россия (10)	Антимикробное, противогрибковое, противовирусное, регенерирующее	Раствор для местного применения (4) Раствор для местного и наружного применения (6)
Водорода перексид	Россия (37)	Антисептическое, дезинфицирующее	Раствор для местного и наружного применения (37)
Гексэтидин	Россия (4) Босния и Герцеговина (1) Израиль (1)	Противомикробное, противогрибковое, местноанестезирующее, обволакивающее, дезодорирующее	Раствор для местного применения (6)
Грамицидин С	Россия (1)	Антибактериальное	Концентрат для приготовления раствора для местного и наружного применения (1)
Календулы лекарственной цветки	Россия (16)	Противовоспалительное, антисептическое	Настойка (13) Настойка для приема внутрь, местного и наружного применения (3)
Кетопрофен	Россия (5) Италия (1)	Противовоспалительное, местноанестезирующее	Раствор для полоскания (6)
Календулы лекарственной цветков, ромашки аптечной цветков, тысячелистника обыкновенного травы экстракт	Россия (14)	Антисептическое, противовоспалительное, антимикробное	Экстракт для приема внутрь и местного применения (14)
Пихты сибирской терпены	Россия (1)	Улучшающее трофику, регенерирующее, противомикробное	Раствор для местного и наружного применения, [масляный] (1)
Прополис	Россия (13)	Противовоспалительное, ранозаживляющее	Настойка (3) Настойка для ингаляций, местного и наружного применения (10)
Экстракты на основе лекарственного растительного сырья (ромашки аптечной цветки, дуба кора, шалфея лекарственного листья, арники трава, аира обыкновенного корневища, мяты перечной трава, тимьяна трава)	Польша (2)	Противовоспалительное, вяжущее, антисептическое, кровоостанавливающее	Экстракт для местного применения (2)
Тимолол, фенилсалицилат, эвгенол, масло гвоздичное, масло шалфея мускатного, масло мяты, натрия фторид	Россия (1)	Антисептическое, местноанестезирующее, противовоспалительное	Раствор для местного применения (1)
Хлоргексидина биглюконат	Россия (29)	Антисептическое	Раствор для местного и наружного применения (28) Раствор для полоскания (1)
Эвкалипта листьев масло	Россия (1)	Противомикробное, противовоспалительное	Масло для местного применения (1)

Ассортимент лекарственных препаратов в виде мягких лекарственных форм представлен гелями стоматологическими (12), гелями для местного применения (2), мазями для местного применения (1) и пастами для местного применения (1). Основными фармакологически активными компонентами в мягких лекарствен-

ных формах являются метронидазол + хлоргексидин (9), холина салицилат + цеталкония хлорид (1), бифидобактерии бифидум + лактобактерии плантарум+облепихи масло (1), стандартизированный депротенинизированный диализат из крови здоровых молочных телят (1), ромашки аптечной цветков настойка+лидокаин (3),

диклофенак + хлоргексидин (1), холина салицилат+цеталкония хлорид (1). Лекарственные препараты, указанные в табл. 2, обладают противовоспалительным, антисептическим, противомикробным, репаративным, местноанестезирующим, восстанавливающим нормальную микрофлору ротовой полости действиями.

Газообразные лекарственные формы, предназначенные для лечения воспалительных и инфекционных заболеваний полости рта, представлены спреями для местного применения (46), спреем для местного и наружного применения (1) и аэрозолями для местного применения (10) (табл. 3.).

Таблица 2

Активные компоненты в мягких стоматологических лекарственных формах

Активный(-ые) компонент(ы)	Страна-производитель (количество производителей)	Фармакологическое действие	Лекарственная форма (количество лекарственных препаратов)
Бифидобактерии бифидум, лактобактерии плантарум, облепихи масло	Россия (1)	Репаративное, противовоспалительное, восстанавливающее нормальную микрофлору ротовой полости	Мазь для местного применения (1)
Диклофенак, хлоргексидин	Индия (1)	Противовоспалительное, антисептическое	Гель стоматологический (1)
Метронидазол, хлоргексидин	Россия (7) Индия (1) Республика Беларусь (1)	Антисептическое, противомикробное	Гель стоматологический (9)
Ромашки аптечной цветков настойка, лидокаин	Россия (1) Германия (2)	Местноанестезирующее, противовоспалительное, антисептическое, регенеративное	Гель стоматологический (1) Гель для местного применения (2)
Стандартизированный депротейнизированный диализат из крови здоровых молочных телят	Россия (1)	Регенерирующее, стимулирующее процесс регенерации	Паста для местного применения (1)
Холина салицилат, цеталкония хлорид	Россия (1)	Противовоспалительное, антисептическое, местноанестезирующее	Гель стоматологический (1)

Таблица 3

Активные компоненты в газообразных стоматологических лекарственных формах

Активный(-ые) компонент(ы)	Страна -производитель (количество производителей)	Фармакологическое действие	Лекарственная форма (количество лекарственных препаратов)
Аллантоин, Повидон-Йод	Израиль (1)	Противомикробное, антисептическое, противовоспалительное	Спрей для местного применения (1)
Бензидамин	Россия (12) Венгрия (1) Италия (2) Республика Хорватия (2) Республика Беларусь (1) Индия (1) Турция (1)	Противовоспалительное, местноанестезирующее, антисептическое, противогрибковое	Спрей для местного применения (20)
Бензидамин, хлоргексидин	Россия (1)	Противомикробное, противовоспалительное и местноанестезирующее	Спрей для местного применения (1)
Бензидамин, цетилпиридиния хлорид	Россия (1) Словения (1)	Противомикробное, противовоспалительное и местноанестезирующее	Спрей для местного применения (2)
Биклотимол	Франция (2)	Противомикробное, местноанестезирующее, противовоспалительное	Аэрозоль для местного применения (2)
Гексэтидин	Россия (8) Израиль (2)	Противомикробное, противогрибковое, местноанестезирующее, обволакивающее, дезодорирующее	Спрей для местного применения (5) Аэрозоль для местного применения (5)
Грамицидин С, оксibuпрокаин, цетилпиридиния хлорид	Россия (1)	Противомикробное, антисептическое, противовоспалительное	Спрей для местного применения (1)
Грамицидин С, Цетилпиридиния хлорид	Россия (2)	Противомикробное, антисептическое, противовоспалительное	Спрей для местного применения (2)
Камфора, левоментол, хлоробутанол, эвкалипта шарикового листьев масло	Россия (8)	Антисептическое, противовоспалительное, противомикробное	Спрей для местного применения (4) Аэрозоль для местного применения (4)
Лидокаин, Лизоцим, Цетилпиридиния хлорид	Босния и Герцеговина (1)	Противомикробное, антисептическое, противовоспалительное, местноанестезирующее	Спрей для местного применения (1)
Прополис	Россия (2) Украина (1)	Противовоспалительное, противомикробное, местноанестезирующее, регенеративное	Спрей для местного применения (3)
Тетракаин, Хлоргексидин	Россия (1)	Антибактериальное, местноанестезирующее	Спрей для местного применения (1)
Хлоргексидина биглюконат	Россия (1)	Антисептическое	Спрей для местного и наружного применения (1)

Основными фармакологически активными компонентами в данных лекарственных формах являются бензидамин (20), гексэтидин (10), бензидамин+цетилпиридиния хлорид (2), аллантоин+повидон-Йод (1), бензидамин + хлоргексидин (1), биклотимол (2), грамицидин С + оксibuпрокаин + цетилпиридиния хлорид (1), грамицидин С + цетилпиридиния хлорид (2), лидокаин + лизоцим + цетилпиридиния хлорид (1), прополис (3), камфора + левоментол + хлоробутанол + эвкалипта шарикового листьев масло (8) комплекс растительных экстрактов (1), тетракаин + хлоргексидин (1), хлоргексидина биглюконат (1) обладающие противовоспалительным, анальгезирующим, антисептическим и регенеративным действиями.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ современного ассортимента лекарственных средств, применяемых в лечении воспалительных заболеваний пародонта, позволил всесторонне рассмотреть состояние рынка препаратов, применяемых в стоматологической практике, с точки зрения формы выпуска, используемых активных компонентов и стран-производителей.

Исследование показало доминирующее положение в ассортименте жидких лекарственных форм, в частности растворы для местного и наружного применения. Эти препараты удобны в применении. Они обеспечивают быстрое поступление активных веществ к очагу воспаления. Существенную часть ассортимента составляют аэрозоли и спреи, отличающиеся точным дозированием и равномерным распределением по слизистой оболочке полости рта. В то же время мягкие лекарственные формы (гели, мази и пасты) при наличии значительного потенциала представлены на рынке в ограниченном объеме. Отечественные препараты составляют весомую долю в ассортименте, что свидетельствует о развитии фармацевтического производства в данной области.

Отдельного внимания заслуживает структура используемых активных компонентов. Значительное число лекарств содержит традиционные синтетические антисептики и антибиотики, однако наблюдается выраженная тенденция к включению растительных экстрактов, эфирных масел и пробиотиков. Включение данных активных компонентов в состав препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта обосновано их многогранным терапевтическим действием. Растительные экстракты, такие как ромашки аптечной экстракт календулы лекарственной цветки и зверобоя трава обладают выраженными противовоспалительными и антисептическими свойствами, что позволяет уменьшать воспаление и ускорять заживление тканей [8]. Эфирные масла, такие как масло эвкалипта прутовидного или шалфея лекарственного, действуют как антисептики, а также обладают мягким противовоспалительным действием [9]. Пробиотики, в свою очередь, способствуют восстановлению нормальной микрофлоры полости рта, предотвращая дисбактериоз и способствуя балансировке микробного состава, что также способствует снижению воспаления и укреплению иммунной защиты тканей пародонта [10].

При этом выявлено ограниченное количество комбинированных препаратов, сочетающих антисептическое, противовоспалительное, анальгезирующее и регенеративные свойства, что указывает на необходимость дальнейшей разработки инновационных стоматологических форм.

Перспективным направлением является создание гелей на основе природных биологически активных соединений, обладающих комплексным действием, включающим антисептическое, противовоспалительное и иммуностимулирующее свойства, что позволит повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Евдокимова Кристина Сергеевна – аспирант кафедры фармации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, пр-кт Ленина, 40. E-mail: kristina.motora@mail.ru.

Дворникова Любовь Габдулбариевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, пр-кт Ленина, 40. E-mail: lioubov.dv@mail.ru.

Турецкова Вера Феофановна – д.фарм.н., профессор кафедры фармации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, пр-кт Ленина, 40. E-mail: verafeoponovna@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыжова, И.П. Терапевтический потенциал традиционных и альтернативных подходов в лечении инфекционно-воспалительных стоматологических заболеваний / И.П. Рыжова, Д.Х. Булгакова, Е.К. Воропаева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». — 2023. — Т. 25, № 6. — С. 91-96.
2. Умарова, О.Н. Связь пародонтида с системными заболеваниями / О.Н. Умарова // Вестник науки и образования. — 2020. — № 3-3 (81). — С. 57-60.
3. Ассортимент лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике / С.О. Лосенкова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 229-237.
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] // Государственный реестр лекарственных средств. — URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (дата обращения: 20.02.2025).

5. Справочник лекарственных препаратов Видаль [Электронный ресурс] // Видаль Онлайн. — URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения: 20.02.2025).
6. Кравченко, Р.В. Анализ рынка стоматологических мягких лекарственных средств / Р.В. Кравченко, С.Э. Ржеусский // Вестник фармации. – 2020. – № 1(87). – С. 37-42.
7. Рябова, Е.И. Маркетинговое исследование ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний пародонта / Е.И. Рябова, Е.А. Голубицкая // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5, № 2(17). – С. 64-65.
8. Мамедова, А. А. Г. Лечение детских пародонтитов с использованием растительного противовоспалительного средства / А. А. Г. Мамедова // Вестник науки и образования. – 2019. – № 20-2(74). – С. 92-96.
9. Возможности применения лекарственных растительных препаратов для местного лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта / А. И. Руманова [и др.]. // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3, № 2(9). – С. 85-89.
10. Лукичев, М. М. Использование бактериофагов и пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / М. М. Лукичев, Л. А. Ермолаева // Институт стоматологии. – 2018. – № 1(78). – С. 84-87.

REFERENCES

1. Ryzhova I.P, Bulgakova D.H, Voropaeva E.K. Therapeutic potential of traditional and alternative approaches in the treatment of infectious and inflammatory dental diseases. Medical and pharmaceutical journal «Pulse». 2023;25(6):91-96. (in Russ).
2. Umarova O.N. The connection of periodontal disease with systemic diseases. Bulletin of science and education. 2023;(3-3(81)):57-60. (in Russ)
3. Losenkova S.O., Morozov V.G, Losenkov P.V [et al.] Assortment of medication forms applied in stomatologic practice. Bulletin of the smolensk state medical academy. 2019;18(4):229-237. (in Russ)
4. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Internet]. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv; [cited 2025 Feb 20]. Available from: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (in Russ)
5. Spravochnik lekarstvennykh preparatov Vidal' [Internet]. Vidal' Onlain; [cited 2025 Feb 20]. Available from: <https://www.vidal.ru/> (in Russ)
6. Krauchanka R.V., Rzhеuski S.E. Dental soft medicines market analysis. Bulletin of pharmacy. 2020;1(87):37-42. (in Russ)
7. Ryabova E.I., Golubitskaya E.A. Marketingovoe issledovanie assortimenta lekarstvennykh preparatov, primenyaemykh dlya lecheniya zaboлевanii parodonta (*Marketing research of the range of medicines used for the treatment of periodontal diseases*). Universitetskaya meditsina urala. 2019;5(2(17)):64-65. (in Russ)
8. Mammadova A.A.G. Pediatric periodontitis treatment with using of herbal anti-inflammatory means. Bulletin of science and education. 2019;20-2(74):92-96. (in Russ)
9. Rumanova A.I., Nagaeva M.O., Mamedkhanova A.R., Kachko E.P. Vozmozhnosti primeneniya lekarstvennykh rastitel'nykh preparatov dlya mestnogo lecheniya vospalitel'no-destruktivnykh zaboлевanii parodonta i slizistoi obolochki rta (*The possibilities of using herbal medicines for the topical treatment of inflammatory and destructive periodontal diseases and oral mucosa*). Universitetskaya meditsina urala. 2017;3(2(9)):85-89. (in Russ)
10. Lukichev M.M., Ermolaeva L.A. The use of bacteriophages and probiotics in complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Institute of dentistry. 2018;1(78):84-87. (in Russ)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-092.11 -616-092.6
© Коллектив авторов, 2025

С.Ш. Галимова¹, К.С. Мочалов¹,
К.Ш. Галимов², А.М. Нагайченко², Э.Ф. Галимова¹
**МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПОЧЕК
ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», г. Москва

Цель. Оценка диагностической и прогностической значимости маркеров повреждения почек (С-реактивного белка – СРБ и цистатина С) у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), осложненной острой почечной недостаточностью (ОПН).

Материал и методы. В проспективное исследование включено 336 пациентов с ГЛПС и 80 здоровых добровольцев. Уровни СРБ и цистатина С измеряли иммунотурбидиметрическим методом и ИФА-методом.

Результаты исследования. Содержание СРБ и цистатина С значительно повышалось в зависимости от тяжести заболевания, достигая максимума при развитии ОПН. Комбинация маркеров показала высокую точность (92%) в прогнозировании ОПН. Результаты подтверждают ценность этих маркеров для раннего выявления и оценки риска возникновения ОПН, что может способствовать улучшению тактики ведения пациентов.

Заключение. Анализ динамики уровня СРБ и цистатина С открывает новые возможности для оптимизации диагностики, стратификации риска и персонализированного лечения пациентов с ГЛПС.

Ключевые слова: ГЛПС, острая почечная недостаточность, СРБ, цистатин С, биомаркеры, прогнозирование, диагностика.

S.Sh. Galimova, K.S. Mochalov,
K.Sh. Galimov, A.M. Nagaychenko, E.F. Galimova
**MARKERS OF RENAL VASCULAR ENDOTHELIAL
DAMAGE IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL
SYNDROME COMPLICATED BY ACUTE RENAL FAILURE**

Objective. To evaluate the diagnostic and prognostic value of kidney injury markers (C-reactive protein - CRP and cystatin C) in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) complicated by acute renal failure (ARF).

Material and methods. The prospective study included 336 patients with HFRS and 80 healthy volunteers. CRP and cystatin C levels were measured by immunoturbidimetric and ELISA methods.

Results. The content of CRP and cystatin C significantly increased depending on the severity of the disease, reaching a maximum with the development of ARF. The combination of markers showed high accuracy (92%) in predicting ARF. The results confirm the value of these markers for early detection and assessment of the risk of ARF, which can help improve patient management.

Conclusion. Analysis of the dynamics of CRP and cystatin C levels opens up new possibilities for optimizing diagnostics, risk stratification and personalized treatment of patients with HFRS.

Key words: HFRS, acute renal failure, CRP, cystatin C, biomarkers, prognosis, diagnostics.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой одну из наиболее тяжелых природно-очаговых инфекций, отличающихся системным поражением сосудов, почек и других органов [1-3]. Её возбудители – РНК-содержащие вирусы рода *Orthohantavirus* (семейство Hantaviridae), которые циркулируют среди грызунов, выступающих природными резервуарами инфекции.

В глобальном масштабе ГЛПС распространена в Европе, Азии и Америке, причем различные регионы эндемичны для разных серотипов вируса. В Европе преобладает вирус Пуумала (PUUV), вызывающий относительно легкие формы болезни, тогда как в Азии циркулируют более патогенные штаммы (Hantaan, Seoul), ассоциированные с тяжелым течением. В России основные очаги ГЛПС

сосредоточены в Западной Сибири, на Урале и в Европейской части страны.

Особого внимания заслуживает ситуация в Республике Башкортостан, где на протяжении нескольких десятилетий сохраняется высокая эпидемическая активность ГЛПС [4]. Несмотря на относительно низкую летальность, ГЛПС остается серьезной медицинской проблемой из-за риска развития тяжелых осложнений, в первую очередь – острой почечной недостаточности, которая при ГЛПС может варьировать от субклинических форм до жизнеугрожающих состояний, включая олигурию и анурию. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск надежных маркеров раннего повреждения почек, которые позволили бы прогнозировать тяжесть течения болезни и своевременно корректировать терапию [5-9].

Одним из перспективных биохимических показателей является С-реактивный белок (СРБ), уровень которого возрастает уже в первые 6-12 часов от начала заболевания. Динамика СРБ (быстрое нарастание в острой фазе с последующим снижением на 6-10-е сутки при адекватном лечении) может служить не только диагностическим, но и прогностическим критерием [10]. Не менее важным маркером является цистатин С – низкомолекулярный белок, свободно фильтрующийся в почечных клубочках и практически полностью реабсорбирующийся в канальцах [11]. Поскольку его концентрация в крови обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации, цистатин С считается более чувствительным показателем раннего нарушения функции почек по сравнению с традиционными тестами (например, креатинином).

Цель исследования: оценить диагностическую и прогностическую значимость маркеров воспаления (С-реактивного белка) и почечной дисфункции (цистатина С) в раннем выявлении острого повреждения почек у пациентов с ГЛПС.

Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное исследование 336 пациентов с диагнозом геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, поступивших в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (г. Уфа) в период с 2018 по 2022 гг. Критериями включения являлись: типичная клиническая картина ГЛПС, подтвержденная серологическими методами (IgM к хантавирусу), возраст 18-65 лет, срок заболевания не более 5 дней на момент госпитализации.

Распределение пациентов по степени тяжести заболевания проводилось согласно современным клиническим рекомендациям: легкая форма – 56 пациентов (16,7%); среднетяжелая форма – 186 (55,4%); тяжелая форма – 94 (28,0%) пациента, из них 38 (11,3%) человек с развитием ОПН, потребовавшей проведения заместительной терапии. Контрольную группу составили 80 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, не имевших в анамнезе ГЛПС и других заболеваний почек.

Гендерное распределение характеризовалось преобладанием мужчин (78,3%), что соответствует эпидемиологическим особенностям ГЛПС. Все случаи заболевания были ассоциированы с вирусом Пуумала (PUUV), что подтверждено молекулярно-генетическими исследованиями.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, этическими стандартами GCP и локальными нормативными документами. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Методология исследования включала стандартный диагностический комплекс согласно протоколу ВОЗ (2016), динамическое наблюдение за показателями функции почек, оценку степени органной дисфункции по шкале SOFA. У больных проводили забор венозной крови (при поступлении), определение С-реактивного белка на анализаторе Cobas c501 (Roche Diagnostics), уровня цистатина С с помощью тест-систем «Цистатин С - ИФА-БЕСТ», а также стандартные биохимические и клинические анализы. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ SPSS 21.0.

Результаты и обсуждение

Настоящее исследование выявило типичную клиническую картину ГЛПС у обследованных пациентов. У подавляющего большинства больных (92,8%) наблюдался характерный симптомокомплекс, включавший лихорадку длительностью 3-7 суток и повышением температуры до 38,5-40°C, выраженный интоксикационный синдром, почечные проявления, геморрагический синдром. Почечный синдром проявлялся у больных с интенсивными болями в поясничной области (87,5% случаев), прогрессирующим снижением диуреза вплоть до олигурии (68,4%), положительным симптомом Пастернацкого (76,2%).

Кроме того, у пациентов отмечались геморрагические проявления различной степени выраженности: петехиальная сыпь на коже туловища и конечностей (5,05% случаев), гематомы в местах инъекций (8,6%), субконъюнктивальные кровоизлияния (7,1%), носовые кровотечения (3,3%) и в единичных случаях (0,9%) желудочно-кишечные кровотечения.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов с тяжелыми формами заболевания геморрагический синдром проявлялся уже в первые 2-3 дня болезни и был значительно выражен при поступлении в стационар. Это коррелировало с лабораторными показателями: тромбоцитопенией (в среднем $85 \times 10^9/\text{л}$), повышением времени свертывания крови и другими признаками ДВС-синдрома.

В рамках исследования выполнен анализ биомаркеров, позволяющих оценить степень поражения почек и выраженность воспалительного процесса. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

Уровень С-реактивного белка и цистатина С в крови больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести течения заболевания (М±m)

Показатель	Контроль (n=80)	Легкая форма (n=56)	Средней тяжести (n=186)	Тяжелая форма без ОПН (n=56)	Тяжелая форма с ОПН (n=38)
С-реактивный белок, мг/л	5,2±0,42	7,2±1,1	10,6±1,22	22,1±2,28* **	28,3±3,28* **
Цистатин С, мг/л	0,49±0,11	1,12±1,7	1,76±1,22**	1,94±1,7* **	2,43±2,28* **

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой

** p<0,05 по сравнению с ГЛПС различной степени тяжести

Оба маркера демонстрируют статистически значимую динамику, позволяя дифференцировать степень тяжести и прогнозировать ОПН. При изучении С-реактивного белка наблюдается прогрессивный рост данного показателя по мере увеличения тяжести заболевания: так, при легкой форме отмечается нарастание СРБ на 38,5% при p<0,05; при среднетяжелой форме наблюдается увеличение на 103,8% (p<0,001); при тяжелой форме без ОПН наблюдается прирост на 325% (p<0,001) и при тяжелой форме с ОПН – на 444% (p<0,001).

Максимальные значения зафиксированы в группе с ОПН (28,3 мг/л), что на 28% выше, чем при тяжелой форме без ОПН (p<0,05). Таким образом, СРБ прогрессивно возрастает с увеличением тяжести течения ГЛПС, достигая максимума при ОПН, отражая интенсивность воспаления в почечной ткани.

Что касается цистатина С, то его уровень значительно возрастает уже при легкой форме до 128,6% контрольных значений (p<0,05), до 259,2% при среднетяжелой форме, до 296% – при тяжелой форме без ОПН и наконец – при тяжелой форме с ОПН до 396%

от контроля (p<0,001). Разница между группами с ОПН и без ОПН составила 25,3% (p<0,05).

При оценке клинической значимости изучаемых биомаркеров выявлена сильная положительная корреляция между уровнями СРБ и цистатина С (r=0,82, p<0,001). Комбинация маркеров позволяет с 92% точностью прогнозировать развитие ОПН (AUC = 0,92; 95% ДИ 0,88-0,96). Уровни СРБ>20 мг/л и цистатина С>1,9 мг/л являются предиктором тяжелого течения с чувствительностью 86% и специфичностью 94%.

Проведенное исследование демонстрирует наличие выраженной зависимости между уровнями С-реактивного белка, цистатина С и степенью тяжести ГЛПС. Внедрение в клиническую практику комплексной оценки СРБ и цистатина С открывает новые возможности для совершенствования диагностики, прогнозирования и лечения пациентов с ГЛПС [12-15]. Такой подход соответствует современным принципам персонализированной медицины и может существенно улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории больных.

Сведения об авторах статьи:

Галимова Саида Шамильевна – ассистент кафедры терапии и сестринского дела ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-4173. E-mail: saida9319@mail.ru.

Мочалов Константин Сергеевич – д.ф.н., доцент кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-4173. E-mail: kostja_mochalov@mail.ru.

Галимов Камиль Шамильевич – ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: kamil9819@mail.ru.

Нагайченко Артем Максимович – ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8. E-mail: nagaichenko_a_m@staff.sechenov.ru.

Галимова Эльмира Фанисовна – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: efgalimova@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tariq, M. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology / Tariq M., Kim, D. // Infect Chemother. – 2022. – Vol.54, № 1. – P. 1–19. DOI: 10.3947/ic.2021.0148.
2. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention / A. Sehgal, S. Mehta, K. Sahay [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15. – P. 561. DOI: 10.3390/v15020561.
3. Scientometric analysis of research trends in hemorrhagic fever with renal syndrome: A historical review and network visualization / B. Xu, Q. Yin, D. Ren [et al.] // J. Infect. Public Health. – 2025. – Vol. 18, № 4. – P. 102647. DOI: 10.1016/j.jiph.2024.102647.
4. Cases of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Russia during 2000-2022 / E. Tkachenko, S. Kurashova, A. Balkina [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 7. – P. 1537. DOI: 10.3390/v15071537.
5. A Comprehensive Analysis Exploring the Vital Role of the Systemic Immune-Inflammatory Index Upon Admission in Severe Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / L. Yao, X. Wang, Z. Wang, X. Wang // Int J Gen Med. – 2024. – Vol. 17. – P. 4857-4866.
6. Молекулярные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Галимова С.Ш. [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67, № 2. – С. 106-111.
7. Ассоциация полиморфного варианта RS1127327 гена-мишени Микрорнк-146a cc6c с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-Уральского региона России / Гилязова И.Р. [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 2 (78). – С. 5–8.
8. Цитокиновый профиль пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью / Галимова С.Ш. [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15. № 1. – С. 101-107.

9. Фархутдинов, Р.Р. Свободнорадикальное окисление в норме и патологии / Фархутдинов Р.Р., Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф. // Практикующий врач сегодня. – 2010. – № 2. – С. 54-61.
10. Evaluation of Serum Ferritin, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for the Prediction of Severity and Mortality in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome / L. Che, Z. Wang, N. Du [et al.] // Front Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 865233. DOI: 10.3389/fmicb.2022.865233.
11. Early Warning Models for Predicting Severity in Febrile and Nonfebrile Stages of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / Chen H., Huang J., Zhang J. [et al.] // Jpn. J. Infect. Dis. – 2023. – Vol. 76, № 2. – P. 120-125. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2022.307.
12. Способ диагностики степени тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом по показателям функционального резерва фагоцитарного звена системы иммунитета: пат. 2800407 С1 Рос. Федерация; заявл. 16.06. 2023; опубл. 21.07.2023. Бюл. № 21. – 9 с.
13. Способ прогнозирования степени тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом по показателю С-реактивного белка: пат. 2828321 С1 Рос. Федерация; заявл. 17.04.2024; опубл. 9.10.2024. Бюл. № 28. – 11 с.
14. Способ прогнозирования тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: пат. 2838792 Рос. Федерация; заявл. 17.04.2024; опубл. 22.04. 2025. Бюл. № 12. – 10 с.
15. Тромбоцитопения и С-реактивный белок как маркеры геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью / Галимова С.Ш. [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, № 6. – С. 13-18.

REFERENCES

1. Tariq M., Kim D. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology. Infect Chemother. 2022;54(1):1–19. (in Engl) DOI: 10.3947/ic.2021.0148.
2. Sehgal A., Mehta S., Sahay K. [et al.] Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. Viruses. 2023;15:561. (in Engl) DOI: 10.3390/v15020561.
3. Xu B., Yin Q., Ren D. [et al.] Scientometric analysis of research trends in hemorrhagic fever with renal syndrome: A historical review and network visualization. J. Infect. Public Health. 2025;18(4):102647. (in Engl) DOI: 10.1016/j.jiph.2024.102647.
4. Tkachenko E., Kurashova S., Balkina A. [et al.] Cases of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Russia during 2000-2022. Viruses.2023;15(7):1537. (in Engl) DOI: 10.3390/v15071537.
5. Yao L., Wang X., Wang Z., Wang X. A Comprehensive Analysis Exploring the Vital Role of the Systemic Immune-Inflammatory Index Upon Admission in Severe Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Int J Gen Med. – 2024;17:4857-4866. (in Engl)
6. Galimova S.Sh. [et al.] Molecular aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Pathological physiology and experimental therapy. 2023;67(2):106-111. (in Russ)
7. Gilyazova I.R. [et al.] Association of the polymorphic variant RS1127327 of the target gene Micron-146a ccd6 with a reduced risk of developing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. Yakut Medical Journal. 2022;2(78):5–8. (in Russ)
8. Galimova S.Sh. [et al.] Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal failure. Journal of Infectology. 2023;15(1):101-107. (in Russ)
9. Farkhutdinov R.R. [et al.] Free radical oxidation in norm and pathology // Practicing physician today. 2010;2:54-61. (in Russ)
10. Che L., Wang Z., Du N. [et al.] Evaluation of Serum Ferritin, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for the Prediction of Severity and Mortality in Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. Front Microbiol. 2022;13:865233. (in Engl) DOI: 10.3389/fmicb.2022.865233.
11. Chen H., Huang J., Zhang J. [et al.] Early Warning Models for Predicting Severity in Febrile and Nonfebrile Stages of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Jpn. J. Infect. Dis. 2023;76(2).120-125. (in Engl) DOI: 10.7883/yoken.JJID.2022.307.
12. Sposob diagnostiki stepeni tyazhesti gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom po pokazateljam funkcional'nogo rezerva fagocitarnogo zvena sistemy immuniteta (A method for diagnosing the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome according to the indicators of the functional reserve of the phagocytic link of the immune system): patent 2800407 C1 Ros. Federacija; zajavl. 16.06.2023; opubl. 21.07.2023. Bjul. 21:2. (in Russ)
13. Sposob prognozirovaniya stepeni tyazhesti techeniya gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom po pokazatelyu C-reaktivnogo belka: patent № 2828321 C1 Ros. Federaciya; zayavl. 17.04.2024; opubl. 09.10.2024. (in Russ)
14. Sposob prognozirovaniya tyazhesti techeniya gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom: patent № 2838792 Ros. Federaciya; zayavl. 17.10.2024; opubl. 22.04.2025. (in Russ)
15. Galimova S.Sh. [et al.] Trombocitopeniya i C-reaktivnyj belok kak markery gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom, oslozhennoj ostroj pochechnoj nedostatochnost'yu. // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2024;17:6:13-18.

УДК 611.12

© Коллектив авторов, 2025

Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, Н.Ц. Чойбсонов, Е.Б. Панеш
ПРИМЕНЕНИЕ СОСУДИСТЫХ ГОМОГРАФТОВ
ПРИ ИНФЕКЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», г. Москва

Данное исследование посвящено клиническому и хирургическому опыту применения сосудистых гомографтов в случаях инфицирования синтетического протеза. В работе рассматриваются хирургические подходы, которые учитывают особенности клинического течения заболеваний, диагностические данные и доступность гомографтов.

Цель. Обобщение и анализ использования гомографтов в ангиохирургии, оценка эффективности передовых методов и разных гомографтов в различных клинических ситуациях.

Материал и методы. В исследование были включены шесть пациентов, которые перенесли хирургические вмешательства в период с 2015 по 2020 г. У пациентов наблюдались следующие патологии: дуоденально-парапротезная фистула, инфекция протеза после аортобедренного-бифуркационного протезирования (АББП), сепсис, а также аневризма дистальных анастомозов после аортобедренного бифуркационного шунтирования (АББШ); инфицирование аортобедренного протеза; инфицирование стент графта брюшной аорты; инфицирование протеза после подвздошно-бедренного шунтирования.

Результаты. Все шесть пациентов успешно перенесли хирургическое вмешательство, послеоперационный период имел благоприятное течение без каких-либо осложнений. Результаты лечения были положительными, что подтверждает эффективность использования гомографтов в этих уникальных клинических ситуациях.

Заключение. Использование сосудистых гомографтов в случаях инфицирования синтетического протеза является эффективным и безопасным методом. Применение современных технологий и гомологичных материалов в ангиохирургии позволяет добиться положительных исходов в сложных клинических ситуациях.

Ключевые слова: сосудистые гомографты, инфицирование протеза, аортобедренное бифуркационное протезирование, послеоперационные осложнения, гомологичные материалы.

R.N. Komarov, M.I. Tkachev, N.Ts. Choibsonov, E.B. Panesh
**APPLICATION OF VASCULAR HOMOGRAFTS IN THE INFECTION
 OF SYNTHETIC PROSTHESES: EXPERIENCE OF A SINGLE CENTER**

This study is dedicated to the unique clinical and surgical experience of using vascular homografts in cases of synthetic prosthesis infection. The paper discusses surgical approaches that consider the clinical course of diseases, diagnostic data and the availability of homografts.

Objective. The objective of this study is to summarize and analyze the use of homografts in angiovascular surgery, assessing the effectiveness of advanced methods and homograft tissues in various clinical situations.

Material and methods. The study included six patients who underwent surgical interventions between 2015 and 2020. The patients had the following conditions: duodenal-prosthetic fistula, prosthesis infection after aorto-bifemoral bypass (ABBП), sepsis; aneurysm of distal anastomoses after aortobifemoral bypass (ABFB); infection of aorto-bifemoral prosthesis; infection of abdominal aorta stent graft; infection of prosthesis after iliac-femoral bypass.

Results. All six patients successfully underwent surgical interventions, showing favorable postoperative courses without any complications. The treatment outcomes were positive, confirming the effectiveness of homograft use in these unique clinical situations.

Conclusion. The use of vascular homografts in cases of synthetic prosthesis infection is an effective and safe method. The application of modern technologies and homologous materials in angiovascular surgery allows for positive outcomes in complex clinical situations.

Key words: vascular homografts, prosthesis infection, aorto-bifemoral bypass, postoperative complications, homologous materials.

Заболевания периферических артерий поражают более 200 миллионов человек и часто требует хирургического вмешательства [1]. Синтетические трансплантаты являются распространенным решением, но их пятилетняя эффективность составляет лишь 50%, а рестенозы остаются серьезной проблемой, усугубляемой дисфункцией эндотелия [2]. Инфицирование синтетического сосудистого протеза после выполнения экстренных и плановых артериальных реконструктивных вмешательств является наиболее опасным осложнением в ангиохирургии. Подобное послеоперационное осложнение встречается у 0,2-5% пациентов, а частота летальных исходов варьирует от 25 до 88% случаев, при этом риск потери нижней конечности достигает 60% [3]. Опираясь на опыт кардиохирургов, использовавших гомографты для лечения инфекционного эндокардита аортального клапана, сердечно-сосудистые хирурги исследовали возможность реваскуляризации на месте с помощью гомографтов при лечении инфекций сосудистых протезов. Предварительные результаты исследования обнадеживают, но дальнейшая судьба при долгосрочном наблюдении и влияние методов консервации все еще изучаются. Аутовена считается оптимальным материалом, но ее применение ограничено. Это делает выбор подходящего трансплантата важным вопросом.

Гомографты, особенно криосохранённые гомографты, представляют собой альтернативу, но их использование сопряжено с проблемами жизнеспособности, консервации

и отсутствием четких рекомендаций в российской практике.

В нашей статье представлен опыт применения сосудистых гомографтов в следующих клинических ситуациях:

1. Ре-аортобедренное бифуркационное протезирование гомографтом на фоне парааортальной гематомы и дуоденально-парапротезной фистулы после аортобедренного бифуркационного протезирования (АББП).

2. Десцендо-глубокобедренное протезирование гомографтом на фоне окклюзии левой бранши протеза, аневризмы дистальных анастомозов после аортобедренного бифуркационного шунтирования.

3. Дренирование парапротезного абсцесса, АББП гомографтом на фоне тромбоэмболии в подколенную артерию и инфицирования аорто-бедренного протеза после АББП + бедренно-подвздошного шунтирования справа.

4. Удаление бифуркационного стент-графта брюшной аорты, АББП гомографтом на фоне инфицирования стент-графта брюшной аорты после стентирования брюшного отдела аорты и обеих общих подвздошных артерий.

5. Ре-аортобедренное протезирование гомографтом на фоне инфицирования протеза после подвздошно-бедренного шунтирования слева.

6. Ре-АББП гомографтом после аортобедренного бифуркационного протезирования.

Все операции были выполнены на базе клиники сердечно-сосудистой хирургии УКБ №1 Сеченовского университета в период с 2015 по 2020 год.

Применение сосудистых гомографтов демонстрирует высокую эффективность, особенно в тех случаях, когда традиционные методы могут быть недостаточны. Данный подход открывает новые возможности для сердечно-сосудистой хирургии, подчеркивая важность персонализированного подхода для использования современных технологий.

Ре-аортобедренное бифуркационное протезирование гомографтом. 68-летний пациент был госпитализирован с нарастающими болями в животе и поясничной области, лихорадкой, общей слабостью и появлением кровянистых выделений из прямой кишки. В анамнезе – эпизод желудочно-кишечного кровотечения, произошедший два дня назад. Основное заболевание – атеросклероз с окклюзионно-стенотическим поражением аортобедренного сегмента, которое привело к перемежающейся хромоте и болям в покое. Пять лет назад пациенту было проведено аортобедренное бифуркационное протезирование синтетическим протезом.

При поступлении пациенту были выполнены комплексные диагностические исследования: ультразвуковое дуплексное сканирование, которое подтвердило наличие парааортальной гематомы и деформации протеза; компьютерная томография с контрастированием, которая выявила парааортальную гематому, распространяющуюся в забрюшинное пространство, а также дуоденально-парапротезную фистулу. Лабораторные исследования показали выраженные признаки воспаления: лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка, а также признаки анемии.

Пациенту была выполнена повторная операция аортобедренного бифуркационного протезирования с использованием сосудистого гомографта (рис. 1). Хирургический доступ осуществлялся через срединную лапаротомию. При ревизии операционного поля выявлен спаечный инфильтрат, в который была вовлечена горизонтальная часть двенадцатиперстной кишки, интимно спаянная со стенкой протеза. После аккуратного разделения инфильтрата был обнаружен свищ между дистальной третью горизонтальной части двенадцатиперстной кишки и протезом, который был разобран без признаков активного кровотечения. Дефект двенадцатиперстной кишки диаметром 4 мм был закрыт с использованием отдельного узлового двухрядного шва (Vicryl 4/0).

Затем с обеих сторон был выполнен доступ в области бедра в проекции бедренной

артерии с иссечением старого рубца и выделением магистральных сосудов. После внутривенного введения дозы 5000 Ед гепарина была проведена резекция инфицированного бифуркационного протеза. Сформирован проксимальный анастомоз между аортой и сосудистым гомографтом с использованием непрерывного обвивного шва (Prolene 4/0). Левые и правые бранши бифуркационного сосудистого гомографта были проведены под паховой связкой и анастомозированы с общими бедренными артериями по типу конец в бок на уровне отхождения глубокой артерии бедра, также непрерывным обвивным швом (Prolene 5/0). После снятия зажимов кровотоки были восстановлены, а анастомозы показали свою состоятельность с отчетливой пульсацией браншей гомографта. Госпитальный период (7 день пребывания в стационаре) был осложнен повторным кровотечением в зоне проксимального анастомоза, которое удалось успешно устранить.

В течение 8 лет наблюдения, согласно данным КТ с контрастированием и ультразвуковым ангиосканированием, не было выявлено признаков повторной окклюзии аортобедренного сегмента, что подтверждает стабильность состояния пациента в послеоперационном периоде.



Рис. 1. Комбинированный гомографт для выполнения ре-аортобедренного бифуркационного протезирования

Аорто-глубокобедренное протезирование гомографтом. Пациент Х., 66 лет, страдающий распространенным атеросклерозом с выраженным поражением аортобедренного и бедренно-подколенного сегментов артерий нижних конечностей, прооперирован в 2015 году – выполнено аортобедренное бифуркационное шунтирование с использованием синтетического протеза (PTFE – Polytetrafluoroethylene / Политетрафторэтилен). В 2017 году потребовалась повторная операция для ревизии и тромбэктомии левой бранши синтетического аортобедренного протеза в связи с острым тромбозом, вызвавшим

ишемию левой нижней конечности. Однако спустя месяц после операции пациент стал отмечать усиливающиеся боли в левой нижней конечности при ходьбе на короткие дистанции (200 м) и даже в покое, а также жаловался на чувство онемения и похолодания левой стопы. При ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов и КТ с ангиографией были подтверждены окклюзия левой бранши аортобедренного бифуркационного протеза, отсутствие кровотока в левой подколенной артерии, а также аневризма дистального анастомоза диаметром $3,5 \times 3,0$ см на левой бедренной артерии с признаками тромбоза внутри.

На осмотре выявлены гиперемия и болезненность в области паха слева, в зоне расположения дистального анастомоза протеза. Лабораторные исследования показали выраженный лейкоцитоз, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка, что указывало на наличие воспалительного процесса. С учетом клинической картины и результатов проведенных исследований было принято решение о выполнении линейного аорто-глубокобедренного протезирования с использованием криоконсервированного гомографта.

Операция проводилась через срединную лапаротомию для доступа к аорте и подвздошным артериям. Дополнительно был выполнен паховый доступ слева для выделения левой бедренной артерии. При ревизии дистального анастомоза были обнаружены изменения в парапротезной клетчатке с признаками инфицирования. После формирования доступа были произведены удаление левой бранши синтетического протеза, анастомозирование проксимального конца гомографта с культей протеза аорты и формирование дистального анастомоза (рис 2, А, Б).

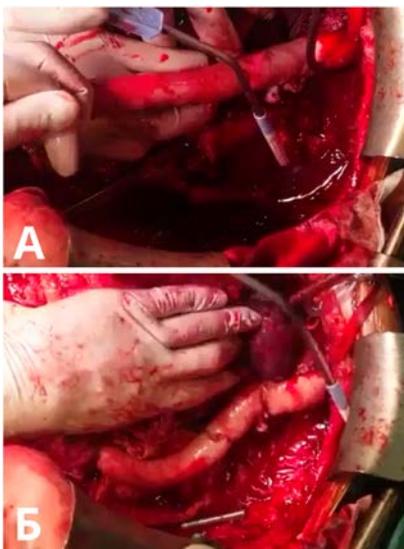


Рис. 2. Аорто-глубокобедренное протезирование гомографтом. А и Б – установка гомографта интраоперационно

На протяжении 7 лет наблюдения, согласно результатам ультразвукового дуплексного сканирования и КТ с контрастированием, не было выявлено повторной окклюзии или признаков инфицирования.

Дренирование парапротезного абсцесса и АББП гомографтом на фоне тромбоза в подколенную артерию и инфицирование аорто-бедренного протеза после АББП. Пациент 55 лет с диагнозом выраженный атеросклероз с поражением аорто-бедренного, подвздошно-бедренного, бедренно-подколенного сегментов был прооперирован в июне 2016 года. Пациенту было выполнено АББП синтетическим протезом. Спустя 1 месяц после первой операции у пациента развились осложнения: тромбоз в подколенную артерию, инфицирование аортобедренного протеза, восходящего характера парапротезная инфекция по данным ультразвукового исследования мягких тканей левого бедра и компьютерной томографии с болюсным усилением не выявлено.

В качестве оперативного доступа была выполнена срединная лапаротомия и доступы к бедренным артериям. Удаление инфицированного протеза: тщательное удаление инфицированного синтетического протеза аорто-бедренного сегмента и бедренно-подвздошного шунта. Бранши бифуркационного аортобедренного протеза удалены, при этом парапротезно определяется умеренное количество гноя с обеих сторон. При бактериологическом исследовании гноя, полученного интраоперационно, выявлен рост *Prevotella melaninogenica*, а также обильный рост *St. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*. В связи с этим проводили двухкомпонентную антибактериальную терапию с учетом антибактериальной чувствительности.

В послеоперационном периоде и спустя 7 лет после операции при ультразвуковом дуплексном исследовании не наблюдалось нарушения проходимости зоны имплантации гомографта. Признаки инфекции отсутствуют.

Удаление бифуркационного стент-графта брюшной аорты, АББП гомографтом на фоне инфицирования стент-графта. В отделение кардиохирургии в 2020 году поступил пациент 63 лет с жалобами на нарастающую боль в животе, лихорадку, озноб и общую слабость. Данные жалобы появились спустя 2 года после стентирования брюшного отдела аорты и обеих общих подвздошных артерий (2018 г.).

По данным КТ визуализируется перипротезный абсцесс размерами 6×8 см, распро-

страняющийся в забрюшинное пространство. Отмечается разрушение стенки аорты в области стент-графта. Проподимость дистальных отделов аорты и подвздошных артерий значительно снижена. Предварительно перед проведением оперативного вмешательства в культуре крови был выявлен рост *S. aureus*, чувствительного к ванкомицину и цефтриаксону.

После вскрытия брюшной полости был выявлен инфицированный бифуркационный стент-графт с окружающим его абсцессом. Проведены тщательная санация раны, удаление гноя и некротических тканей. Далее было произведено удаление инфицированного стент-графта (рис. 3, А, Б).

Проведена реконструкция брюшной аорты с использованием аорто-бифеморального гомографта. Послеоперационный период был осложнён развитием повторных эпизодов лихорадки, что потребовало проведения антибиотикотерапии (ванкомицин, цефтриаксон). Спустя 4 года после вмешательства у пациента по данным КТ с контрастированием не наблюдалось нарушения проходимости зоны имплантации гомографта.

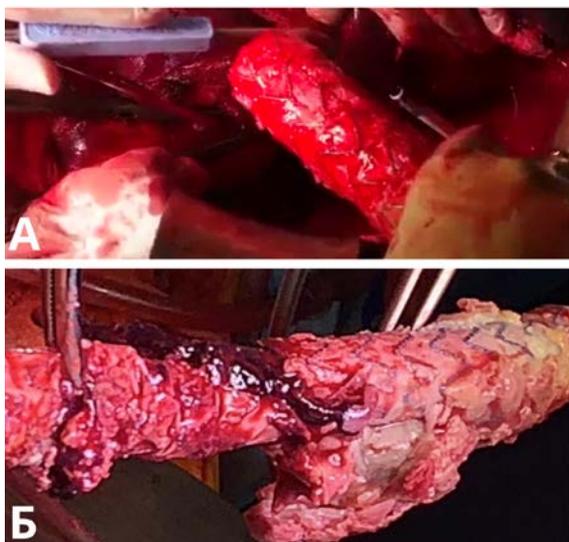


Рис. 3. Удаление бифуркационного стент-графта брюшной аорты. А и Б – инфицированный стент-графт

Ре-аортобедренное протезирование гомографтом на фоне инфицирования протеза после подвздошно-бедренного шунтирования слева. Пациент 58 лет поступил в стационар в 2019 году с жалобами на нарастающие боли в левой паховой области, лихорадку (до 38,5°C), озноб, слабость в течение последних 4-х недель. В области левой паховой складки появились отёчность, покраснение и болезненность. Пульсация левой бедренной артерии значительно ослаблена. Из анамнеза: два года назад пациенту выполнено линейное левостороннее подвздошно-

бедренное шунтирование с использованием синтетического протеза из пористого политетрафторэтилена (PTFE) по поводу окклюзии левой общей подвздошной артерии.

По данным проведенных исследований наблюдаются признаки инфекции (данные анализа крови: лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ; при посеве крови выявлен *S. aureus*). При проведении ультразвукового ангиосканирования подтверждено отсутствие кровотока в левой общей подвздошной артерии и в дистальном сегменте подвздошно-бедренного шунта, выявлены жидкостная полость в проекции протеза и гнойный перипротезный абсцесс.

По данным компьютерной томографии подтверждено инфицирование PTFE шунта. Визуализируется парапротезный абсцесс размерами 7x5 см. Отмечается окклюзия дистального отдела шунта.

Пациенту выполнены релапаротомия, ревизия и удаление инфицированного протеза, вскрыт гнойный перипротезный абсцесс, удалены гной и некротические ткани. Полость тщательно промыта антисептическими растворами. Выполнено ре-аортобедренное протезирование с использованием гомографта.

На протяжении 5 лет наблюдений по результатам УЗАС сосудов не выявлено нарушений в токе крови в области имплантации протеза. Признаки повторной инфекции отсутствуют.

Ре-АББП гомографтом после аортобедренного бифуркационного протезирования. Пациент 65 лет поступил в клинику в 2018 году с жалобами на постоянную боль в покое в левой стопе, усиливающуюся ночью, боли в икроножных мышцах при ходьбе на расстояние 50-100 метров, требующие остановки. При объективном обследовании выявлены признаки острого нарушения артериального кровоснабжения левой нижней конечности: кожные покровы бледные, холодные на ощупь, отмечается снижение локальной температуры (на фоне общей гипертермии). Пульсация бедренной артерии слева ослаблена, на артериях дистальных отделов конечности (тыльной артерии стопы и задней большеберцовой артерии) не определяется, справа – пульсация сохранена. Из анамнеза: артериальная гипертензия и сахарный диабет второго типа.

Пациенту 5 месяцев назад выполнено АББП по поводу окклюзии аорто-подвздошного сегмента, вызванной атеросклерозом (рис. 4). Использован синтетический протез (из дакрона). При УЗАС выявлена окклюзия левой ветви ранее имплантированного про-

теза, определены признаки воспаления вокруг протеза. По данным КТ-ангиографии визуализированы окклюзия левой бранши протеза, парапротезная инфекция с распространением на другие участки сосудов. По данным лабораторной диагностики – повышенный уровень лейкоцитов и С-реактивного белка.

После релапаротомии и доступа к бедренным артериям производилось полное удаление старого протеза. Инфицированные ткани и капсула вокруг протеза были тщательно иссечены, включая все грануляции и скопления гноя. При посеве была выявлена *Pseudomonas aeruginosa*. Пациенту подобрали гомографт, подходящий по размеру и диаметру к сосудам пациента. Проксимальный анастомоз заключался в анастомозировании аорты ниже почечных артерий гомографтом, его дистальные концы имплантировали в общие бедренные артерии слева и справа.

Послеоперационный период протекал с осложнениями. Несмотря на тщательную обработку, у пациента наблюдались признаки полиорганной недостаточности, что на 6-й день пребывания в отделении реанимации привело к летальному исходу.



Рис. 4. Интраоперационно результат операции после имплантации гомографта в результате ре-АББП гомографтом после ранее выполненного аортобедренного бифуркационного протезирования

Обсуждение

Сосудистые гомографты представляют собой перспективную альтернативу синтетическим протезам в сосудистой хирургии, особенно в сложных клинических ситуациях, поскольку синтетические материалы могут быть недостаточно эффективны или нести повышенный риск осложнений. Относительная доступность гомографтов и их биологическая совместимость открывают новые возможности для реконструкции сосудов, позволяющие хирургам применять их. Инфекции сосудистых протезов, несмотря на низкую частоту, остаются серьезной проблемой и вызовом для всех сосудистых хирургов. Даже при том, что предложено несколько методов лечения этого осложнения, таких как реконструкция *in situ*

(на месте) с использованием сосудистых протезов или экстраанатомическое протезирование, показатели смертности и ампутации остаются высокими.

Гомографты (аллотрансплантаты) менее подвержены инфицированию, чем протезные графты, что позволяет проводить замену *in situ* с низким риском реинфекции, тем самым уменьшая количество осложнений, связанные с разрывом культи аорты, инфекцией или окклюзией экстраанатомического протезного шунта. Однако, можно ожидать окклюзий и поздней дегенерации гомографта из-за методов консервации и хронического отторжения.

Vogt P.R. и соавт. проанализировали результаты хирургического лечения 72 пациентов, с микотическими аневризмами ($n = 29$) и/или инфицированными сосудистыми протезами ($n = 26$ – грудная аорта, $n = 46$ – брюшная аорта). В 38 случаях использовали синтетический кондуит, а 34 пациентам имплантировали криоконсервированный артериальный гомотрансплантат. Выбор материала зависел от наличия гомографта на момент операции. Применение криосохранённых артериальных гомотрансплантатов продемонстрировало их преимущество по сравнению с традиционной хирургической тактикой с точки зрения выживаемости ($p = 0,008$). Выявлены сокращение срока госпитализации ($p = 0,001$), уменьшение продолжительности послеоперационной антибиотикотерапии ($p = 0,002$) и снижение частоты осложнений ($p = 0,002$). В большинстве случаев удалось практически полностью устранить очаг инфекции и снизить риск рецидива (91% против 53%; $p = 0,001$). Кроме того, экономические затраты в группе гомотрансплантатов оказались на 40% ниже ($p = 0,005$). Авторы сделали вывод о большей эффективности лечения инфицированных сосудистых протезов с применением артериальных гомографтов по сравнению с использованием синтетических кондуитов [4]. В ходе нашего исследования подтверждена эффективность криосохранённых гомографтов, применяемых в нашей практике при инфекционных осложнениях после ранее выполненных хирургических вмешательств. Однако ограниченный объём выборки (6 пациентов) не позволяет сделать однозначный вывод о преимуществе того или иного метода лечения.

В исследовании E. Kieffer и соавт. проведён анализ ранних и отдалённых результатов применения свежих и криоконсервированных гомотрансплантатов при лечении инфекций синтетических протезов инфраренального отдела аорты. В период с 1988 по

2002 годы авторы прооперировали 179 пациентов, из которых у 125 (69,8%) была диагностирована первичная инфекция сосудистого трансплантата, а у 54 (30,2%) – вторичные аортоэнтериальные свищи.

Ранние и долгосрочные исходы замещения инфицированного протеза гомотрансплантатом оказались сопоставимы с результатами других методик лечения инфекций трансплантатов инфраренальной аорты. Среди редких специфических осложнений отмечались ранний или отсроченный разрыв гомотрансплантата, а также поздняя дилатация аорты. По мнению некоторых авторов, риск этих осложнений существенно снижается при использовании криоконсервированных гомотрансплантатов, а также благодаря отказу от применения трансплантатов, полученных из нисходящего грудного отдела аорты [5].

Инфицирование сосудистых протезов, имплантированных в брюшной полости, является серьезной проблемой, несмотря на относительно не высокую частоту (0,3-5% всех имплантаций).

Их лечат тремя способами: 1) консервативно с длительным лечением антибиотиками; 2) Удаление трансплантата и выполнение экстраанатомического подмышечно-(би)бедренного шунтирования, что оставляет риск фатальной несостоятельности культи аорты; 3) Замена трансплантата *in situ* либо с применением большой подкожной вены (БПВ), либо синтетическими протезами, либо гомографтами. Замена новым искусственным протезом сопряжена с высоким риском повторно-го заражения, который стремятся снизить путем пропитывания протеза рифампицином и/или использованием протезов с серебряным покрытием. Альтернативно возможно создание протеза интраоперационно из БПВ, который более устойчив к инфекции. Данная серьезная операция предлагается только в отдельных случаях, со временем могут образовываться новые аневризмы или формируются стенозы. Мы не выполняем интраоперационное создание трансплантата из БПВ, а стремимся избегать выполнения экстраанатомического подмышечно-бедренного шунтирования, считая данную операцию нефизиологичной. Основываясь на данных мировой литературы и собственном опыте, мы считаем применение гомографтов, независимо от метода их обработки, более перспективным методом. Это подтверждается нашими результатами их успешного использования при инфекционных осложнениях и повторных вмешательствах на корне аорты [7].

Мета-анализ 1377 пациентов, перенесших установку гомотрансплантата при инфекции протеза, показал: 30-дневную смертность (15%); кумулятивную смертность, связанную с трансплантатом (3,6%); дегенерацию трансплантата (5%), разрыв его у 6%, а в 25% повторные операции, а количество лиц с ампутированными конечностями 3,8% [8].

В рамках ретроспективного анализа проанализированы медицинские карты 200 пациентов, которым в период с января 1997 по декабрь 2013 года был имплантирован криоконсервированный гомографт после удаления инфицированного протеза. В данном исследовании 30-дневная смертность составила 11%. Повторная операция по поводу гомотрансплантата потребовалась 59 пациентам, (29,5%), из которых 15 (7,5%) случаев привели к летальному исходу. После шести месяцев у 25 (12,5%) пациентов возникли долгосрочные осложнения: разрыв (2%), псевдоаневризма (6%), аневризма (2%), тромбоз (11,5%) и стеноз (4,2%), что потребовало повторной операции и привело к одному летальному исходу. Пятилетняя выживаемость составила 56%, частота повторных операций по поводу гомотрансплантата – 30%, сохранение конечности – 89%, первичная проходимость – 80%, частота повторных инфекций – 12%. Авторы сообщают, что долгосрочные осложнения гомотрансплантатов встречаются часто, однако они связаны с низким уровнем смертности и ампутациями [9]. Наши госпитальные результаты включали один летальный исход на 6-е сутки после операции, обусловленный развитием полиорганной недостаточности и генерализацией инфекции. Ещё в одном случае на 7-е сутки госпитализации отмечено повторное кровотечение в области проксимального анастомоза, которое было успешно устранено хирургическим путём. В среднеотдалённом периоде осложнений у пациентов не наблюдалось, что, вероятно, обусловлено ограниченным размером выборки и требует дальнейшего наблюдения и накопления клинического материала. Тем не менее, вызывают беспокойство развитие аневризм и дисфункция гомографта. В связи с этим мы настоятельно рекомендуем проводить ежегодные скрининговые исследования, ультразвуковое обследование для раннего выявления возможных осложнений.

Сравнительный анализ методов лечения инфекций аортального трансплантата, включая экстраанатомическое шунтирование, рифампицин-связанные протезы, криоконсервированные аллографты и аутогенные вены, вы-

явил различия в частоте осложнений. По данным мета-анализа 37 исследований, средняя частота неблагоприятных событий составила: 16% для экстраанатомического шунтирования, 7% для рифампицинсвязанных протезов, 9% для криоконсервированных аллогraftов и 10% для аутогенных вен. Наиболее низкий уровень осложнений отмечен у рифампицинсвязанных протезов, что свидетельствует об их высокой эффективности. Эти данные ставят под сомнение экстраанатомическое шунтирование как золотой стандарт лечения инфекций аортального трансплантата и указывают на необходимость дальнейших исследований для оптимизации клинической практики [10].

Подводя итог в теме по применению сосудистых гомографтов для коррекции инфицированных стент-графтов, стоит отметить, что этот метод остаётся достаточно редким, в литературе чаще встречаются отдельные клинические наблюдения [11,12]. Это объясняется высокой сложностью самой процедуры и ограниченной практикой её выполнения. Тем не менее, использование гомографтов может рассматриваться как обоснованная альтернатива в специфических клинических ситуациях, когда требу-

ется восстановление непрерывности сосуда после удаления инфицированного эндопротеза.

Заключение

Гомологичные сосуды представляют собой перспективный вариант для сосудистого протезирования при различных заболеваниях. Их высокая биосовместимость, а также удовлетворительные ранние и среднеотдалённые результаты свидетельствуют о потенциальных преимуществах перед синтетическими аналогами. Кроме того, снижение риска инфекционных осложнений и тромбообразования делает их особенно ценным выбором для тщательно отобранных групп пациентов. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации методов консервации, оценки долгосрочной прочности и определения критериев отбора пациентов, которые в наибольшей степени выиграют от данного подхода.

Рекомендуется включение мультиспиральной КТ в алгоритм первичного скрининга инфекции сосудистых протезов при наличии клинических и лабораторных признаков воспаления. В случае диагностической неопределённости целесообразно проведение ПЭТ/КТ с 18F-FDG.

Сведения об авторах статьи:

Комаров Роман Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.

Ткачев Максим Игоревич – к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4. E-mail: tkachev.cardiovascular@gmail.com.

Чойбсонов Нима-Сурун Цырен-Дашиевич – студент 4-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.

Панеш Елена Батырбиевна – студент 5-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4.

ЛИТЕРАТУРА

- Vartanian, S.M. Surgical intervention for peripheral arterial disease / S.M. Vartanian, M.S. Conte // Circulation research. – 2015. – Т. 116. – №9. – С. 1614-1628.
- Hif-1 α /Slit2 Mediates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Changes in Restenosis of Bypass Grafts / S. Li [et al.] // Journal of Cardiovascular Translational Research. – 2023. – Т. 16. – №5. – С. 1021-1031.
- Романович, А.В. Парапротезная инфекция в сосудистой хирургии: современное состояние проблемы / А. В. Романович, В. Я. Хрыщанович // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25. – №3. – С. 292-299.
- Cryopreserved arterial allografts in the treatment of major vascular infection: a comparison with conventional surgical techniques / Vogt P. R. [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1998. – Т. 116. – №6. – С. 965-972.
- Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients / E. Kieffer [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2004. – Т. 39. – №5. – С. 1009-1017.
- Editor's Choice–European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 clinical practice guidelines on the management of vascular graft and endograft infections / N. Chakfé [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2020. – Т. 59. – №3. – С. 339-384.
- Исаев, Р.М. Повторные вмешательства в хирургии корня аорты / Р.М. Исаев, Р.Н. Комаров, Б.М. Тлисов [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2025. – Т. 14, № 1. – С. 191-199. – DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-191-199.
- Antonopoulos CN, Papakonstantinou NA, Hardy D, Lyden SP. Editor's Choice - Cryopreserved Allografts for Arterial Reconstruction after Aorto-Iliac Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):120-128. doi:10.1016/j.ejvs.2019.03.003
- Editor's choice–cryopreserved allografts for arterial reconstruction after aorto-iliac infection: a systematic review and meta-analysis / C. N. Antonopoulos [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2019. – Т. 58. – №1. – С. 120-128.
- A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection / S. O'Connor [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2006. – Т. 44. – №1. – С. 38-45. e8.
- Sodha, N.R. Complex homograft aortic reconstruction: New recipes from old ingredients / N.R. Sodha // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Т. 153. – №5. – С. e77-e79.
- Cryopreserved aortic homograft for in situ replacement of infected thoracic stent graft associated with distal aortic arch rupture and hematemeses / M. Petrunić [et al.] // The annals of thoracic surgery. – 2014. – Т. 98. – №6. – С. 2219-2221.

REFERENCES

- Vartanian SM, Conte MS. Surgical intervention for peripheral arterial disease. Circ Res. 2015;116(9):1614-1628. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303504 (in Engl)

2. Li S, Gao Z, Li H, et al. Hif-1 α /Slit2 Mediates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Changes in Restenosis of Bypass Grafts. J Cardiovasc Transl Res. 2023;16(5):1021-1031. doi:10.1007/s12265-023-10384-8 (in Engl)
3. Romanovich AV, Khryshchanovich VY. Paraprosthesis Infection in Vascular Surgery: Current State of the Problem. Novosti Khirurgii. 2017;25(3):292-299. doi:10.18484/2305-0047.2017.3.292 (in Russ)
4. Vogt PR, Brunner-La Rocca HP, Carrel T, et al. Cryopreserved arterial allografts in the treatment of major vascular infection: a comparison with conventional surgical techniques. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;116(6):965-972. doi:10.1016/s0022-5223(98)70048-0 (in Engl)
5. Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Fléron MH, Koskas F, Bahini A. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. J Vasc Surg. 2004;39(5):1009-1017. doi:10.1016/j.jvs.2003.12.040 (in Engl)
6. Chakfé N, Diener H, Lejay A, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020;59(3):339-384. doi:10.1016/j.ejvs.2019.10.016 (in Engl)
7. Isaev R.M., Komarov R.N., Tlisov B.M., Dzyundzja A.N., Normuradov A.U., Sergeeva L.S., Akhmedova M.A., Luchkina P.V., Savina E.D., Parfenov I.M. Repeated interventions in aortic root surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(1):191-199. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2025-14-1-191-199> (In Russ.)
8. Antonopoulos CN, Papakonstantinou NA, Hardy D, Lyden SP. Editor's Choice - Cryopreserved Allografts for Arterial Reconstruction after Aorto-Iliac Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;58(1):120-128. doi:10.1016/j.ejvs.2019.03.003 (in Engl)
9. Couture, T., Gaudric, J., Du Montcel, S. T., Jayet, J., Verscheure, D., Davaine, J. M.,... & Koskas, F. «Short and mid term outcomes of cryopreserved abdominal aortic allografts used as a substitute for infected prosthetic grafts in 200 patients.» European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 62.1 (2021): 89-97. (in Engl)
10. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. Journal of Vascular Surgery. 2006;44(1):38-45.e8. doi:10.1016/j.jvs.2006.02.053 (in Engl)
11. Sodha NR. Complex homograft aortic reconstruction: New recipes from old ingredients. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2017;153(5):e77-e79. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.01.027 (in Engl)
12. Petrunić M, Biočina B, Uzun S, Meštrović T, Šafradin I. Cryopreserved aortic homograft for in situ replacement of infected thoracic stent graft associated with distal aortic arch rupture and hematemesis. Ann Thorac Surg. 2014;98(6):2219-2221. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.01.069 (in Engl)

УДК 616.314.08

© А.Г. Хисамова, Л.П. Герасимова, А.П. Сорокин, 2025

А.Г. Хисамова¹, Л.П. Герасимова², А.П. Сорокин³

ИЗВЛЕЧЕНИЕ СТЕКЛОВОЛОКОННЫХ ШТИФТОВ ПРИ ПОВТОРНОМ ЭНДОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗУБОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПЕРИОДОНТИТАМИ

¹ООО «Стоматология и красота», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России г. Уфа

³ООО «Дина МедСервис», г. Уфа

Цель. Усовершенствовать метод безопасного извлечения стекловолоконного штифта при повторном эндодонтическом лечении зубов с использованием ультразвукового аппарата средней мощности, минимизируя риск повреждения тканей зуба и периодонта.

Материал и методы. В клиническом исследовании приняли участие 40 пациентов с хроническим периодонтитом (K04.5, K04.6, K04.7), нуждающихся в эндодонтическом повторном лечении. У всех пациентов проблемный зуб ранее был восстановлен стекловолоконным штифтом, который необходимо было извлечь для доступа к корневым каналам и дальнейшего расплобирования. Оценка эффективности лечения проводилась по клиническим признакам (отсутствие периодонтальной симптоматики) и с помощью рентгенологического исследования (снимки интраоральной рентгенографии зубов (ИРЗ) и конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) до, сразу после лечения и через 3–6 месяцев). Основные методы - сбор жалоб, анамнез, осмотр, зондирование, перкуссия и пальпация. Рентгенологическое исследование выполнялось с помощью аппарата DentalX-rayunit (модель Rextar LCD) и томографа Planmeca с программой Planmeca Romexis Viewer. Извлечение стекловолоконных штифтов осуществлялось ультразвуковым аппаратом средней мощности с насадкой StartX 3 (Dentsply Sirona) и прерывистым водяным охлаждением. Время процедуры составляло 30–60 секунд.

Результаты. Исследование показало положительную динамику лечения: исчезновение клинических симптомов и уменьшение очагов деструкции костной ткани на рентгенограммах и КЛКТ через 3–6 месяцев после удаления штифтов.

Заключение. Ультразвуковой метод удаления стекловолоконных штифтов при повторном эндодонтическом лечении является безопасным и клинически эффективным. Преимущество данной методики - отсутствие осложнений, характерных для альтернативных способов.

Ключевые слова: повторное эндодонтическое лечение, извлечение стекловолоконных штифтов, ультразвук в эндодонтии, волоконные штифты, хронический периодонтит

A.G. Khisamova, L.P. Gerasimova, A.P. Sorokin

EXTRACTION OF FIBER POST DURING REPEATED ENDODONTIC TREATMENT OF TEETH WITH CHRONIC PERIODONTITIS

Objective. To improve the method of safe removal of the fiber post during endodontic dental retreatment using a medium-powered ultrasonic unit with minimization of the risk of damage to tooth tissue and alveolar tissue.

Material and methods. The clinical study involved 40 patients with chronic periodontitis (K04.5, K04.6, K04.7) which required endodontic treatment. In all patients, the tooth of concern had previously been restored with a fiber post, which had to be removed for access to the root canals and further unsealing. Efficacy was evaluated clinically (absence of periodontal symptoms) and radio-

logically (RVG and CBCT scans before treatment, immediately after treatment, and 3-6 months later). The main methods included collection of complaints, medical history, examination, probing, percussion and palpation. Radiological examination was performed using Dental X-ray unit (Rextar LCD) and Planmeca tomograph with Planmeca Romexis Viewer. Fiber posts were removed using a medium-power ultrasonic unit with StartX 3 nozzle (Dentsply Sirona) and interrupted water cooling. The procedure time was 30-60 seconds.

Results. The study showed a positive trend in treatment: the disappearance of clinical symptoms and a decrease in foci of bone destruction on radiographs and CT scans 3-6 months after the removal of the fiber posts.

Conclusion. The ultrasound method of removing fiberglass posts during repeated endodontic treatment is safe and clinically effective. The advantage of the technique is the absence of complications typical of alternative methods.

Key words: repeated endodontic treatment, removal of fiberglass posts, ultrasound in endodontics, fiber posts, chronic periodontitis.

Хронический апикальный периодонтит – это воспалительный процесс тканей периодонта, который развивается вследствие некроза пульпы и поступления инфицированного и токсического содержимого корневых каналов зубов через верхушечное отверстие. [3]

В структуре стоматологических заболеваний хронический апикальный периодонтит является наиболее частым осложнением кариеса зубов и достигает до 50% обращений пациентов в возрасте 34-47 лет. Воспалительный процесс в периодонте у лиц старше 50 лет является причиной удаления зубов более чем в 50% случаев.

А.Ж. Петрикас с соавт. (2019) считают, что причинами преждевременного удаления зубов являются: травма – 1 часть, пародонтит – 7 частей, осложнённый кариес – 23 части. При этом необходимость в эндодонтическом лечении зубов для их сохранения и устранения очагов хронической инфекции почти в 2,5 раза превышает потребность в их первичном лечении [7].

Внутриканальный штифт традиционно используется в первую очередь для увеличения ретенции билдапа к сохранившимся тканям зуба [9]. Применение штифтов должно снижать нагрузку в зонах повышенного риска и распределять ее на протяжении всего корневого канала.

Потребность в удалении стекловолоконных штифтов возникает у пациентов с периапикальной патологией зубов, которая требуют повторного эндодонтического лечения.

Современные стекловолоконные штифты в большинстве своем состоят из композитных материалов: в их состав входят вытянутые карбоновые или силикатные нити, соединенные между собой посредством полимерной смолы. Следует учитывать, что удаление стекловолоконного штифта предполагает его разрушение, а не извлечение целиком. Именно этот момент делает процедуру сложной и потенциально небезопасной. Для успешного выполнения задачи необходимо иметь полный визуальный контроль над процессом, поэтому удаление должно проводиться под микроскопом [10].

При удалении стекловолоконных штифтов возможны осложнения, как повреждение корня с образованием перфорации. Если возникла перфорация ее необходимо немедленно устранить, так как промедление ухудшает исход лечения. После выявления перфорации врач должен пересмотреть прогноз и принять решение о целесообразности дальнейшего сохранения зуба [5].

Экспериментальные исследования показали, что при удалении штифта с помощью ультразвука в dentine могут возникать микротрещины. Специалисты высказывают предположение, что такие дефекты способны повышать вероятность вертикального раскола корня зуба. Однако клиническая значимость этого пока не подтверждена [5]. В более поздних работах отмечают, что случаи переломов при экстракции штифтов встречаются нечасто, и при правильной тактике такое вмешательство считается достаточно надежным. Тем не менее, если прогноз на сохранение зуба после повторной эндодонтической терапии сомнителен, предпочтителен хирургический подход [5].

При использовании ультразвукового инструмента существует риск перегрева и травмы окружающих тканей из-за передачи тепла.

Длительное применение ультразвука при извлечении штифта приводит к значительному нагреву, что может повредить периодонт. Такое повреждение может быть настолько серьезным, что вызовет потерю костной ткани в области соседних зубов. Поэтому при работе ультразвуковым аппаратом важно регулярно делать перерывы и охлаждать рабочую зону, распыляя воду [5].

Для минимально инвазивного извлечения стекловолоконных штифтов из корневых каналов многие авторы советуют использовать ультразвук. Однако данный метод имеет один существенный недостаток – выделение тепла при работе, которое может быть опасно как для периодонта, так и для альвеолярной кости [10].

Известны случаи, когда происходили некроз периодонта и пародонта: повреждение тканей теплом, создаваемым ультразвуком, во время удаления штифта.

В литературных источниках нет сообщений о безопасных способах извлечения стекловолоконных штифтов при повторном эндодонтическом лечении зубов кроме общих рекомендаций: о необходимости водного и воздушного охлаждения при работе с ультразвуком [6,10].

Цель исследования – усовершенствовать метод безопасного извлечения стекловолоконного штифта при повторном эндодонтическом лечении зубов при помощи ультразвукового аппарата средней мощности с наименьшим риском повреждения тканей зуба и периодонта.

Материал и методы

Были обследованы 40 пациентов в возрасте 34-50 лет, с диагнозом хронический периодонтит (К 04.5, К 04.6, К 04.7), нуждающиеся в повторном эндодонтическом лечении зубов. У всех пациентов проблемный зуб был ранее восстановлен при помощи стекловолоконного штифта и была необходимость его извлечь для доступа к корневым каналам с целью дальнейшего их распломбирования.

Срок давности и время эксплуатации извлекаемых конструкций составил 2-5 лет.

Было выполнено клиническое и рентгенологическое обследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ, включающее как основные, так и дополнительные методы исследования. Основные методы: сбор жалоб, изучение анамнеза жизни и заболевания, осмотр, зондирование, перкуссия и пальпация. В качестве дополнительных методов применялся рентгенологический метод при помощи аппарата интраоральной радиологии зубов: DentalX-rayunit (model: Rextar LCD) и томографа Planmeca программы Planmeca Romexis Viewer.

Для анализа результатов после извлечения волоконных штифтов из корневых каналов было проведено эндодонтическое лечение корневых каналов в два посещения больного по стандартной методике лечения хронических периодонтитов.

В ходе лечения и по его окончанию результаты оценивали клинически по отсутствию периодонтальной симптоматики, а также рентгенологически оценивали наличие изменений в периапикальных тканях снимки до начала лечения и по результатам интраоральной радиологии зуба (ИРЗ) сразу после лечения качество пломбирования каналов зуба. Через 3-6 месяцев по результатам ИРЗ и конуснолучевой компьютерной томографии (КЛКТ) оценивали состояние периапикальных тканей.

Для извлечения волоконных штифтов из корневых каналов мы использовали денталь-

ный микроскоп Prima (Surgical microscope) model: 6138000, аппарат ультразвуковой Baolai Medical Ultrasonic p7L в режиме scaler, мощности 4 и ультразвуковую насадку Start X 3 (DentsplaySirona).

Методика извлечения волоконного штифта при помощи ультразвука «прерывистая»: 2-3 секунды воздействия ультразвуком на штифт без водного охлаждения, 2-3 секунды воздействия на штифт с водным охлаждением под напором, высушивание рабочей зоны при помощи бумажного штифта до полного удаления влаги для восстановления визуализации границ стекловолоконного штифта в корневом канале. Далее проводили чередование описанных выше циклов до полного извлечения волоконного штифта из корневого канала и визуализации пломбировочного материала в апикальных третях корневого канала [2].

Продолжительность посещения для распломбирования корневых каналов занимала от 1-2 часов в зависимости от количества каналов в зубе. Время удаления одного стекловолоконного штифта варьировалось от 30 до 60 секунд и прямопропорционально зависело от длины части штифта, погруженной в корневой канал (чем длиннее штифт, тем дольше время).

После извлечения стекловолоконных штифтов было проведено распломбирование корневых каналов и лечение периодонтита зубов с использованием временного пломбирования корневых каналов при помощи гидроокиси кальция и стандартных протоколов изоляции, ирригации. Окончательное пломбирование корневых каналов проведено методом вертикальной конденсации гуттаперчи. При необходимости коронковая часть зуба снова восстанавливалась при помощи стекловолоконного штифта и нанокомпозита последнего поколения.

Результаты и обсуждение

При первичном приеме до лечения жалобы пациентов: боль при накусывании, чувство выросшего зуба, реакция на горячее у 40% (16 пациентов); наличие шишечки над зубом с периодическим дискомфортом при накусывании на зуб 35% (14 пациентов); разрушенность зуба, скол стенок в ранее восстановленном штифтом зубе у 22,5% (9 пациентов); ноющая боль, реакция на холод у 2,5% (1 пациент).

На рентгенограммах в корневых каналах причинного зуба до лечения наблюдали:

- тень пломбировочного материала и тень стекловолоконного штифта (в одном из каналов на уровне от 1/3 до 2/3 корня), плот-

ные стенки корней зуба у 100% (40 пациентов);

- наличие деструктивных изменений вокруг корней причинных зубов в виде очагов просветления костной ткани с нечеткими границами у 75% (30 пациентов);

- расширение периодонтальной щели у 22,5% (9 пациентов);

- щечный корень запломбирован до 1/2, в небном тень пломбировочного до физиологической верхушки корня в верхней 1/3 тень стекловолоконного штифта, периапикальных изменений нет, зуб под коронкой у 2,5% (1 пациент).

На первом посещении проведены извлечение стекловолоконных штифтов при помощи ультразвука «прерывистой» методикой и распломбирование корневых каналов. На контрольных рентгенограммах после извлечения штифтов и распломбирования каналов наблюдалось отсутствие теней пломбировочного материала и штифта в корневом канале и отсутствие трещин в стенках корней зуба. Клинически пациенты ощущали чувство облегчения в зубе, проходило напряжение, сразу после первого посещения проходила боль и чувство дискомфорта. Спустя 2 недели затягивался свищ над леченным зубом, перкуссия становилась безболезненной, пациенты не предъявляли жалоб. На КЛКТ- и ИРЗ- снимках через 3-6 месяцев прослеживалось уменьшение очага деструкции костной ткани в области корней перелеченных зубов.

Клинический случай. Пациент Г., 1990 года рождения, обратился с жалобами на болезненные ощущения при накусывании на зуб верхней челюсти слева, а также на ощущение увеличения зуба при употреблении горячей пищи. При объективном осмотре: лицо симметричное, кожные покровы имеют физиологический цвет, регионарные лимфатические узлы не увеличены и безболезненны. Рот открывается без ограничений, переходная складка в норме, слизистая оболочка полости рта влажная, бледно-розового цвета. Зуб 2.6 ранее лечен по поводу осложненного кариеса и восстановлен при помощи волоконного штифта, зуб под постоянной пломбой, термометрия холодом – безболезненна, перкуссия вертикальная болезненна. На прицельной рентгенограмме обнаружен очаг разрежения губчатого вещества кости в области верхушек небного и дистального корней округлой формы с нечеткими контурами, расширение пе-

риодонтальной щели. В небном канале наряду с пломбировочным материалом визуализируется тень волоконного штифта (рисунок, б).

Было проведено следующее лечение: под аппликационной и инфильтрационной анестезией выполнены удаление постоянной пломбы, препарирование кариозной полости и срезание бором волоконного штифта до устья корневого канала. Под денальным микроскопом извлекли штифт вышеописанной «прерывистой» методикой. Распломбированы корневые каналы (рисунок, а). Проведено стандартное лечение периодонтита. После лечения пациент жалоб не предъявляет. Объективно: перкуссия безболезненна, термометрия безболезненна, слизистая оболочка бледно-розовая, влажная. Контрольный снимок ИРЗ через 4 месяца. На рентгеновском снимке зуба 2.6 наблюдается значительное сокращение границ очага разрежения костной ткани в области корней зуба (рисунок, в) по сравнению с первым снимком, сделанным до и во время лечения.



Рис. 1. Интраоральная рентгенография зуба снимки пациента Г. до (а), в процессе (б) и через 3 месяца после лечения (в)

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует высокую безопасность и клиническую эффективность ультразвукового метода удаления стекловолоконных штифтов при повторном эндодонтическом лечении. Важнейшим преимуществом данной методики является отсутствие характерных для альтернативных способов осложнений, включая термическое повреждение периодонтальных тканей с риском развития некроза, а также избыточное препарирование стенок корневого канала, ведущее к образованию трещин или переломов корня зуба.

Отсутствие указанных осложнений существенно снижает вероятность необходимости экстракции зубов с ранее установленными стекловолоконными штифтовыми конструкциями. Кроме того, этот метод является более быстрым и удобным для стоматологов в повседневной практике.

Сведения об авторах статьи:

Хисамова Альбина Гизяровна – врач-стоматолог-терапевт ООО «Стоматология и красота». Адрес: 450103, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 1а. E-mail: Hisamovalbina@mail.ru.

Герасимова Лариса Павловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Gerasimovalarisa@rambler.ru.
Сорокин Александр Петрович – к.м.н., врач стоматолог-терапевт ООО «Дина МедСервис». Адрес: 450006, г. Уфа, ул. Карла Маркса, 58. E-mail: s9272342519@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейсгем, Л. Д. Извлечение литых штифтовых вкладок при помощи ультразвукового аппарата низкой мощности и стандартных насадок / Л. Д. Вейсгем, Т. И. Гоменюк. – Текст : непосредственный // Вестник ВолгГМУ. – 2017. – № 14(4). – С. 37–40.
2. Способ извлечения волоконного штифта при повторном эндодонтическом лечении при помощи ультразвука: пат. 2835330 Рос. Федерация; заявл. 26.11.2024; опубл. 24.02.2025. Бюл. № 6. 15 с.
3. Когина, Э. Н. Микробиологическое исследование содержимого корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите / Э. Н. Когина, Л. П. Герасимова, М. Ф. Кабирова, И. Н. Усманова. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22633> (дата обращения: 09.05.2025).
4. Кумарбаева, А. Т. Восстановление коронки зуба с использованием стекловолоконного штифта / А. Т. Кумарбаева, Р. Р. Аубакирова. – Текст : непосредственный // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 2. – С. 123–128.
5. Милевски, И. Методика удаления штифта при формировании доступа к устьям корневых каналов зубов. // MedUniver. – 2023. – URL: https://meduniver.com/Medical/stomatologia/udalenie_shtifta_zuba.html (дата обращения: 10.03.2025).
6. Орехова, Л. Ю. Использование вибрационных методов воздействия в эндодонтическом лечении / Л. Ю. Орехова, Т. В. Порхун, В. Ю. Вашнева, Е. А. Рубежова. // Здоровье и образование в 21 веке. – 2018. – № 2. – С. 65–69.
7. Петрикас, А. Ж. Распространенность эндодонтической патологии / А. Ж. Петрикас, Е. Л. Захарова, Л. А. Горева, Г. В. Адкина. // Пародонтология от науки к практике : материалы II Международного пародонтологического конгресса. – Тверь : ТГМУ, 2019. – С. 32–34.
8. Салеева, Г. Т. Влияние ультразвуковой обработки на качество пломбирования корневых каналов зубов / Г. Т. Салеева, С. В. Григорьев. // Практическая медицина. – 2013. – № 4. – С. 90–91.
9. Atlas, A. Evidence-based treatment planning for restoration of endodontically treated single teeth: the importance of coronal seal, presence or absence of post, direct and indirect restoration / A. Atlas, S. Grandini, M. Martignoni; пер. сангл. Арман Багдасарян. // International Dentistry – African Edition. – 2020. – Vol. 10, N 1. – URL: <https://belodent.org> (дата обращения: 01.09.2024).
10. Tonini, R. The perfect fiber post removal / R. Tonini; пер. Для портала BELODENT.ORG. // Style Italiano Endodontics. – 2021. – 18 Mar. – URL: <https://endodontics.styleitaliano.org/the-perfect-fiber-post-removal/> (дата обращения: 16.09.2024).

REFERENCES

1. Vejsgem LD, Gomenyuk TI. Extraction of cast pinlays using a low-power ultrasonic device and standard tips. Vestnik VolgGMU. 2017;14(4):37-40. (in Russ)
2. Sposobizvlecheniyavolokonnogoshiftapripovtornomendodonticheskomlecheniiipripomoshchiul'trazvuka [Method for extracting a fiber post during repeated endodontic treatment using ultrasound]. Russian Federation patent RU 2835330 C1. 2025 Oct 24. (in Russ)
3. Kogina EN, Gerasimova LP, Kabirova MF, Usmanova IN. Microbiological study of the contents of root canals in chronic apical periodontitis. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya [Internet]. 2015;(5). Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22633> [Accessed 2025 May 09]. (in Russ)
4. Kumarbavaeva AT, Aubakirova RR. Vosstanovlenie koronki zuba s ispol'zovaniem steklovolokonnoogo shtifta [Restoration of the tooth crown using a fiberglass post]. VestnikKazNMU. 2014;(2):123-128. (in Russ)
5. Milevski I. Metodika udaleniya shtifta pri formirovaniidostupa k ust'yam kornevykh kanalov zubov [Method of removing the post when forming access to the mouths of the root canals of teeth] [Internet]. MedUniver. 2023. Available from: https://meduniver.com/Medical/stomatologia/udalenie_shtifta_zuba.html [Accessed 2025 Mar 10].(in Russ)
6. Orekhova LYu, Porkhun TV, Vashneva VYu, Rubezhova EA. The use of vibrational methods of exposure in endodontic treatment. Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke. 2018;(2):65-69. (inRuss)
7. Petrikas AZh, Zakharova EL, Goreva LA, Adkina GV. Rasprostranennost' endodonticheskoy patologii [The prevalence of endodontic pathology]. In: Parodontologiyaotnauki k praktike: materialy II Mezhdunarodnogoparodontologicheskogokonverta. 2019; Tver: TSMU; 2019. p. 32-34. (in Russ)
8. Saleeva GT, Grigoriev SV. Influence of ultrasonic treatment on the quality of root canal obturation. Prakticheskaya meditsina. 2013;(4):90-91.(in Russ)
9. Atlas A, Grandini S, Martignoni M. Evidence-based treatment planning for restoration of endodontically treated single teeth: the importance of coronal seal, presence or absence of post, direct and indirect restoration. Int Dent-Afr Ed. 2020;10(1). Available from: <https://belodent.org> [Accessed 2024 Sep 01]. (in Russ)
10. Tonini R. The perfect fiber post removal [Internet]. Style Italiano Endodontics. 2021 Mar 18. Available from: <https://endodontics.styleitaliano.org/the-perfect-fiber-post-removal/> [Accessed 2024 Sep 16].(in Russ)

УДК 618.16-006.52

© Коллектив авторов, 2025

А.М. Богданова^{1,2}, М.П. Казаченкова², В.Е. Николаева², Э.Д. Мамин¹, А.В. Ураков¹

ВПЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ КОНДИЛОМА ПРОМЕЖНОСТИ

¹ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7», г. Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Екатеринбург

Приведено клиническое наблюдение 76-летней пациентки с остроконечной кондиломой аногенитальной области, ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ). В ходе лечения было выполнено радикальное удаление патологического образования с применением аргоноплазменной коагуляции и назначена противовирусная терапия.

Использованы данные медицинских документов наблюдения пациентки в амбулаторных и стационарных условиях, в том числе результаты лабораторных и инструментальных методов исследования – подтвержденная ВПЧ-этиология кондиломы (определение вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции), вульвоскопия, кольпоскопия, цитологическое исследование соскобов шейки матки и цервикального канала.

Получено информированное согласие пациентки для публикации результатов наблюдения.

Данный случай подчёркивает необходимость онконастороженности при ведении пациентов с кондиломами, особенно в период менопаузы, когда наиболее вероятно длительная персистенция вируса и невозможна «произвольная» элиминация ввиду снижения иммунитета, а также преимущества современных малоинвазивных технологий, позволяющих устранить косметический дефект и сократить период послеоперационного нахождения в стационаре.

Ключевые слова: экзофитная кондилома, вирус папилломы человека, аргон-плазменная коагуляция, вакцинация.

A.M. Bogdanova, M.P. Kazachenkova, V.E. Nikolaeva, E.D. Mamin, A.V. Uraikov
HPV-ASSOCIATED PERINEAL CONDYLOMA

The paper presents a clinical observation of the case of a 76-year-old patient with a pointed condyloma of the anogenital region associated with the human papillomavirus (HPV). During the treatment, a radical removal of pathological formation was performed using argon-plasma coagulation, and antiviral therapy was prescribed.

The data from medical documents of outpatient and inpatient follow-up were used, including the results of laboratory and instrumental research methods, in particular, confirmed HPV-ethiology of condyloma (determining the viral load by polymerase chain reaction), vulvoscopy, colposcopy, cytological study of the cervical smears and cervical canal. The patient's informed consent was obtained to publish surveillance results.

This case emphasizes the need for cancer alertness managing patients with condylomas, especially during menopause, when prolonged persistence of the virus is more probable and "arbitrary" elimination is impossible, as well as the advantages of modern minimally invasive technologies that allow to eliminate the cosmetic defect and reduce the period of postoperative hospital stay.

Key words: exophytic condyloma, human papillomavirus, argon-plasma coagulation, vaccination.

Генитальная папилломавирусная инфекция – одна из самых распространенных половых инфекций [1]. Особенностью вируса папилломы человека является тропность к эпителиоцитам вне зависимости от их локализации. Вирус достигает базального слоя эпителия кожи и слизистых, попадая в него через микроскопические трещины, внедряется в высокопролиферирующие стволовые клетки [3,6].

Клинические проявления ВПЧ часто сопровождаются появлением остроконечных кондилом, которые представляют собой остроконечные экзофитные и эндофитные разрастания на коже и слизистых оболочках половых органов, а также в перианальной области [3,7]. У 90% пациентов с аногенитальными бородавками обнаружен ВПЧ 6 и 11 типов, однако от 20 до 50% женщин имеют коинфекцию с типами ВПЧ высокого онкогенного риска. [2]. По данным исследований, средний период между инфицированием ВПЧ и развитием аногенитальных бородавок составляет 5-6 месяцев [11]. У женщин перименопаузального возраста ВПЧ может персистировать в организме годами, вызывая неопластические процессы [1].

Несмотря на преимущественно доброкачественное течение процесса, терапия должна быть многокомпонентной, комплексной и индивидуализированой [3]. Методы лечения подразделяются на хирургические и консервативные. К хирургическим подходам относятся электрокоагуляция, криодеструкция, лазерное и радиохирургическое лечение. Консервативная терапия предполагает применение цитотоксических препаратов (5-фторурацила или подофиллина), иммуномодулирующих средств, а также использование концентрированных растворов солей и кислот (уксусной, азотной) [8,9].

По данным европейских клинических рекомендаций и систематических обзоров, использование иммуностимуляторов в сочетании с хирургическими методами лечения приводит к снижению повторных случаев заболевания [5,7].

К критериям успешной терапии относятся регресс и снижение частоты рецидивов аногенитальных бородавок.

Профилактика распространения ВПЧ основана на вакцинации, которая является наиболее эффективным способом предотвращения инфекции.

Клинический случай.

Пациентка В. 76 лет поступила в стационар гинекологического отделения №1 ГБУЗ СО «ЦГБ №7» 12.09.2024 в плановом порядке по направлению врача-гинеколога женской консультации.

Поводом для госпитализации послужили жалобы на образование в области промежности задней спайки влагалища, вызывающее эстетический дискомфорт и боль в положении сидя. Пациентка заметила образование в аногенитальной области в середине июня 2024 года, постепенно оно увеличивалось в размерах, что привело к невозможности безболезненно сидеть, присаживаться, подниматься из положения лежа.

Возраст менархе у пациентки 16 лет, менопауза с 52 лет, начало половой жизни в 23 года, барьерными методами контрацепции не пользовалась, после выполненной репродуктивной функции использовала внутриматочную гормональную контрацепцию. На данный момент половой жизнью не живет. Гинекологический анамнез спокойный, посещала врача-гинеколога ежегодно. Паритет родов – 2, количество аборт – 3. Наличие социально значимых заболеваний, прием

наркотических средств и вредные привычки пациентка отрицает.

При осмотре в отделении стационара: состояние удовлетворительное, сознание ясное, ИМТ 29,3 кг/м², рост 162 см, вес 77 кг. Видимые слизистые физиологической окраски, клинически значимые периферические отеки отсутствуют. Гемодинамика стабильная. Дыхание везикулярное. Повышения температуры нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Диурез достаточный. Молочные железы мягкие и безболезненные.

Status localis: кондилома промежности в виде ворсинчатых разрастаний в форме цветной капусты в области задней спайки 2×3 см розово-белесоватого цвета, поверхность новообразования бугристая, образование расположено на короткой широкой ножке, консистенция мягкая (рис.1). При осмотре в зеркалах шейка матки без видимой патологии, цилиндрической формы, зев щелевидный, влагалище нормальной формы и цвета, выделения слизистые. Бимануальное влагалищное исследование показало, что тело матки в положении anteflexion, нормальной величины, придатки не пальпируются.



Рис. 1. Кондилома промежности

В рамках обследования в женской консультации 02.08.2024 пациентке было выполнено УЗИ органов малого таза. Органической патологии матки и придатков не найдено. 02.07.2024 была выполнена кольпоскопия, по результатам которой сделано заключение: кондилома промежности.

Вульвоскопия кожи промежности в области задней спайки белого цвета, кондилома на широком основании, при обработке уксусом ацетобелый эпителий (АЦБЭ) грубый, при обработке Люголем слабое окрашивание. Кондилома вульвы.

По данным микроскопического исследования мазка из влагалища от 05. 09.2024 патологии не обнаружены. По результатам ПЦР-мазка на ВПЧ выявлено наличие 6-го и 11-го типов вируса.

По результатам цитологического исследования соскобов с шейки матки и цервикального канала от 20.06.2024 интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют.

В условиях стационара по результатам обследования и осмотра поставлен клинический диагноз: кондиломы промежности, ассоциированные с ВПЧ. Пациентке было предложено оперативное вмешательство, согласие получено.

В асептических условиях под внутривенным наркозом было произведено иссечение кондилом перианальной области и анального канала методом аргоноплазменной коагуляции (АПК).

Было выполнено локальное воздействие аргоновой плазмой, что привело к нагреванию обрабатываемого участка ткани и её коагуляции без повреждения глубоко расположенных структур. В процессе коагуляции наблюдалось изменение окраски ткани: от светлорозового оттенка вначале до коричневого с белесоватыми участками по мере увеличения времени экспозиции. На поверхности сформировался тонкий струп, который обеспечил устойчивый гемостаз (рис. 2). Интраоперационная кровопотеря была минимальна. Диагноз после операции: кондиломы промежности.

Гистологическое исследование резектата подтвердило наличие кондиломы с участками гиперкератоза.



Рис. 2. Кондилома промежности после АПК

Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана из стационара 16.09.2024.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожный покров и видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Живот нормальных размеров, не вздут, мягкий, безболезненный во всех органах.

При гинекологическом осмотре: слизистая влагалища чистая, выделения слизистые. Шейка матки чистая. Наружный зев сомкнут. Тело матки нормальной величины, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки не

определяются. Своды свободные, безболезненные. Стенки таза гладкие.

Status localis: экссудация умеренная, серозное отделяемое в области раневого дефекта, эпителизация частичная

С целью обезболивания после вмешательства применялся кеторолак 30 мг внутримышечно, послеоперационная антибиотикопрофилактика включала введение цефтриаксона в дозировке 2,0 № 4 внутримышечно.

Лечащим врачом назначено лечение в амбулаторных условиях: изопринозин 2 таблетки 3 раза в день курсом 28 дней, обработка раневой поверхности раствором перманганата калия 7-14 дней, половой покой в течение 2 недель.

Контрольный осмотр пациентки проводился спустя 3 недели после выписки из стационара (рис. 3).



Рис. 3. Внешний вид промежности при контрольном осмотре

Жалобы на момент осмотра отсутствуют, эпителизация раны удовлетворительная, серозный экссудат отсутствует.

По результатам ПЦР-теста на ВПЧ 6-11 типов установлено, что в результате комплексного лечения произошла элиминация вируса.

Заключение

Согласно исследованиям, остроконечные кондиломы промежности, вызванные вирусом папилломы человека, требуют особого внимания и онкологической настороженности. Пациентка, обратившаяся к врачу-гинекологу с диагнозом «Аногенитальные бородавки», может испытывать не только эстетический дискомфорт, но и сталкиваться со снижением мобильности и ухудшением качества жизни.

Основной целью терапии аногенитальных бородавок, ассоциированных с ВПЧ, является элиминация вируса не только в зоне поражения, но и в эпителиальных тканях, подверженных инфицированию, что позволяет минимизировать риск рецидива и потенциальных неопластических трансформаций.

Наиболее эффективным подходом к лечению ВПЧ считается комбинированная терапия, приведенная в данном клиническом случае: хирургический метод лечения (аргоноплазменная коагуляция) в комбинации с системным иммуностимулятором (изопринозин).

Сведения об авторах статьи:

Богданова Анна Михайловна – к.м.н., врач акушер-гинеколог ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7», ассистент кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620149, г. Екатеринбург, ул. Начдива Онуфриева, 20А. E-mail: 79122408573@yandex.ru.

Казаченкова Марина Павловна – студент 3 курса института педиатрии и репродуктивного здоровья ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: marishappk@gmail.com.

Николаева Варвара Евгеньевна – студент 4 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: varvara.nikolaeva.2315@mail.ru.

Мамин Эдуард Леонидович – зам. гл. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7». Адрес: 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 33 кор. 1. E-mail: mamin_e_1@mail.ru.

Ураков Андрей Владимирович – зав. гинекологическим отделением №1, ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7». Адрес: 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 33 кор. 1. E-mail: av_gyn@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новые возможности в лечении заболеваний наружных гениталий, вызванных вирусом папилломы человека / Г. Г. Анташян, Е. Н. Колтунов, К.А. Папикова [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – №5. – С. 122-125.
2. Винокурова, С.В. Вирусы папилломы человека 6 и 11 типов: распространенность, патогенность и онкогенность / С.В. Винокурова // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – №4. – С. 6-14.
3. Асханова, Г.Б. Аногенитальные бородавки: современный подход к проблеме / Г.Б. Асханова // Экономика и социум. – 2022. – № 12. – С. 1.
4. Каиль-Горячкина, М.В. Особенности клиники и терапии ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний аногенитальной локализации / М.В. Каиль-Горячкина, Т.А. Белоусова // Гинекология. – 2019. – № 2. – С. 49-54.
5. Muse M.E. A review of intralesional wart therapy/ M.E. Muse, K.M Stiff, K.R Glines // Dermatology online jornal. – 2020. – №26(3). – P. 1-10.
6. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation / A.J. Kombe Kombe, B. Li, A. Zahid [et al.] // Front Public Health. – 2021. – № 8. – P. 1-14.
7. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts/ R. Gilson, D. Nugent, R. N. Werner [et al.]. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2020. – № 34(8). – P. 1644-1653. doi: 10.1111/jdv.16522.
8. Хрянин, А.А. Остроконечные кондиломы: современные возможности терапии и проблема комплаенса пациентов/ А.А. Хрянин, Г.Ю. Кнорринг// РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – № 2(2). – С. 96-101.
9. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts/ C. O'Mahony, M. Gomberg, M. Skerlev [et al.]. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2019. – № 33(6). – P. 19.

REFERENCES

1. Antashyan G. G., Koltunov E. N., Papikova K. A. [et al.] Novye vozmozhnosti v lechenii zabolevanii naruzhnykh genitalii, vyzvannykh virusom papillomy cheloveka (*New possibilities in the treatment of diseases of the external genitalia caused by the human papilloma-virus*). Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya. 2023; 5: 122-125. (In Russ).
2. Vinokurova S. V. Human papilloma viruses types 6 and 11: prevalence, pathogenicity and oncogenicity. Issues of practical colposcopy. Genital infections [Internet]. 2022[cited 2024 Nov 16]; 4: 6-14. Available from: <https://pmp-agency.ru/colposcope#popup:subscribe> (In Russ). DOI: 10.46393/27826392_2022_4_6
3. Askhanova G. B. Anogenital warts: a modern approach to the problem. Economy and Society [Internet]. 2022[cited 2024 Nov 15]; 12(1). Available from: <https://www.iupr.ru/12-103-2022> (In Russ).
4. Kail-Goryachkina M. V., Belousova T. A. Features of clinical manifestations and therapy of human papillomavirus-associated diseases of anogenital. Gynecology. 2019; 2: 49-54. (In Russ). DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190243
5. M.E. Muse, K.M Stiff, K.R Glines A review of intralesional wart therapy. Dermatology online journal [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 20]; 26(3): 1-10. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/3md9z8gj> (In English).
6. Kombe Kombe A.J., Li B., Zahid A. [et al.] Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. Front Public Health. 2021; 8: 1-14. (In English). DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028
7. Gilson, D. Nugent, R. N. Werner [et al.] 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol [Internet]. 2020[cited 2024 Nov 22]; 34(8). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16522> (In English). DOI: 10.1111/jdv.16522
8. Khryanin A. A., Knorring G. Yu. Octrokonechnye kondilomy: covremennyye vozmozhnocti terapii i problema komplianca patsientov (*Genital warts: modern treatment options and patient compliance issues*). RMZh. Mat' i ditya. 2019; 2 (2): 96-101. (In Russ).
9. C. O'Mahony, M. Gomberg, M. Skerlev [et al.] Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol [Internet]. 2019[cited 2024 Nov 25]; 33(6): 19. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6593709/> (In Engl). DOI: 10.1111/jdv.15570

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.61-006

© Коллектив авторов, 2025

В.Н. Павлов¹, М.Ф. Урманцев¹, Р.И. Тавабилов¹,
Т.Р. Хамидуллин¹, В.В. Арсланов¹, Ю.В. Олефир²

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПОЧКИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований мочевыделительной системы, с ежегодно растущей заболеваемостью. Робот-ассистированные резекции почки (РАП) становятся золотым стандартом лечения ранних стадий ПКР благодаря своей высокой точности, минимизации травматизации тканей и улучшенным клиническим результатам. Данная статья направлена на анализ текущих возможностей и ограничений РАП, включая использование ретроперитонеального доступа, техники без зажима сосудов (off-clamp), а также внедрение инновационных технологий, таких как искусственный интеллект и 3D-печать. Проведен обзор современной научной литературы, включающей рецензируемые исследования, метаанализы и обзоры, опубликованные с 2012 по 2024 годы. Анализ продемонстрировал, что РАП превосходят лапароскопические и открытые методы в снижении кровопотери, частоты осложнений и сохранения функции почек. Техника off-clamp доказала свою эффективность в минимизации ишемического повреждения, а ретроперитонеальный доступ показал преимущества в сокращении времени операции. Интеграция искусственного интеллекта и 3D-печати открывает перспективы для повышения точности диагностики и планирования операций. Однако остаются нерешенные вопросы, связанные с высокой стоимостью, сложностью обучения и ограниченным доступом к технологиям. Будущее робот-ассистированных операций связано с внедрением инновационных решений, что позволит повысить доступность и эффективность данного метода лечения.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак; резекция почки; робот-ассистированные операции; ретроперитонеальный доступ; техника без зажима сосудов; искусственный интеллект.

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, R.I. Tavabilov,
T.R. Khamidullin, V.V. Arslanov, Yu.V. Olefir

ROBOT-ASSISTED PARTIAL NEPHRECTOMIES FOR RENAL CELL CARCINOMA: CURRENT APPROACHES, CLINICAL OUTCOMES AND FUTURE PERSPECTIVES

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common malignancies of the urinary system, with an annually increasing incidence. Robot-assisted partial nephrectomies (RAPN) have become the gold standard for treating early-stage RCC due to their high precision, reduced tissue trauma, and improved clinical outcomes. This study aims to analyze the current capabilities and limitations of RAPN, including the use of retroperitoneal access, off-clamp techniques, and the integration of innovative technologies such as artificial intelligence (AI) and 3D printing. A review of recent scientific literature, including peer-reviewed studies, meta-analyses, and reviews published between 2012 and 2024, was conducted. The analysis demonstrated that RAPN outperforms laparoscopic and open methods in reducing blood loss, complication rates, and preserving kidney function. Off-clamp techniques proved effective in minimizing ischemic damage, while retroperitoneal access showed advantages in reducing operative time. The integration of AI and 3D printing offers new opportunities to enhance diagnostic accuracy and surgical planning. However, challenges remain, including high costs, complex training requirements, and limited access to technology. The future of robot-assisted surgeries lies in the adoption of innovative solutions to improve the accessibility and efficacy of this treatment approach.

Key words: renal cell carcinoma; partial nephrectomy; robot-assisted surgery; retroperitoneal access; off-clamp technique; artificial intelligence.

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает третье место среди злокачественных новообразований мочевыделительной системы, уступая только раку мочевого пузыря и предстательной железы. Согласно данным Глобальной статистики злокачественных новообразований 2023 года, ежегодно фиксируется более 431 000 новых случаев ПКР по всему миру, при этом уровень смертности превышает 179 000 случаев в год [1]. Заболеваемость ПКР продолжает повсеместно расти, что является результатом увеличения средней продолжительности жизни населения и совершенствования методов диагностики.

В последние годы робот-ассистированные операции стали важной составляющей лечения пациентов с урологическими заболеваниями, включая ПКР. По данным исследований более 70% урологических операций на почке в США выполняются с использованием роботизированных систем [2]. Это обусловлено возможностями таких систем, как Da Vinci Xi, которые предоставляют хирургу 3D-визуализацию и минимизируют операционное повреждение тканей. Преимущества включают более короткое время пребывания в стационаре (в среднем 2,5 дня по сравнению с 5 днями при открытых операциях), снижение объема

кровопотери (в среднем на 30-40%) и уменьшение частоты осложнений [3]. Ретроперитонеальный доступ особенно актуален для опухолей, расположенных на задней поверхности почки благодаря минимизации контакта с брюшной полостью и возможности сократить время хирургического вмешательства. Это подтверждают исследования, демонстрирующие снижение средней длительности операции на 15-20% по сравнению с трансабдоминальным доступом [4].

Резекция почки считается золотым стандартом лечения пациентов с ранней стадией ПКР (опухоль ≤ 7 см, стадия cT1). Этот метод направлен на сохранение максимального объема здоровой ткани почки, что имеет ключевое значение для пациентов с высоким риском хронической почечной недостаточности. По данным исследований органосохраняющая операция снижает риск сердечно-сосудистых осложнений на 20-25% по сравнению с радикальной нефрэктомией [5]. Робот-ассистированные резекции почки (РАРП) становятся предпочтительным методом для выполнения этого вмешательства. В исследовании, охватывающем более 500 случаев РАРП, было показано, что этот метод позволяет достичь низкой частоты положительных хирургических краёв (5-7%) и обеспечивает сохранение функции почек у 85% пациентов – через 3 месяца после операции [6].

Применение техник без зажима сосудов (off-clamp) при резекции почки позволяет минимизировать ишемическое повреждение ткани почки. Это особенно важно, так как каждая дополнительная минута ишемии увеличивает риск долгосрочного повреждения почки на 5% [5]. В исследовании 2023 года использование off-clamp техники способствовало сохранению функции почек у 90% пациентов при среднем времени операции 140 минут [4].

Настоящая обзорная статья направлена на анализ текущего состояния РАРП, включая использование ретроперитонеального подхода. В рамках статьи будут рассмотрены клинические результаты, преимущества и недостатки метода, а также перспективы его дальнейшего применения. Основной акцент будет сделан на оценке влияния опыта хирурга на исход операций и применения современных технологий, таких как искусственный интеллект и улучшенные визуализационные системы. Для подготовки статьи был проведен обзор научной литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и др. Отбор литературы включал рецензируемые статьи, метаанализы и обзоры, посвященные

робот-ассистированным резекциям почек. Исключались нерцензируемые работы и исследования с устаревшими методиками. Данный подход обеспечил систематизацию актуальной информации для всестороннего освещения проблемы.

Использование роботизированных систем в хирургии началось в конце 1990-х годов, однако их активное применение в урологии началось с начала 2000-х годов. Первым значительным событием стало внедрение системы Da Vinci, разработанной для минимально инвазивных процедур. Эта система предоставила хирургу преимущества, такие как трехмерная визуализация, многократное увеличение изображения и исключительная точность манипуляций благодаря устранению физиологических треморов. Первой урологической операцией, выполненной с помощью системы Da Vinci, стала радикальная простатэктомия в 2001 году. Успех этой процедуры быстро привел к внедрению роботизированной технологии для выполнения более сложных операций, включая нефрэктомии и резекции почек [2].

Постепенно роботизированные системы стали неотъемлемой частью урологической практики. На сегодняшний день робот-ассистированные операции составляют более 70% всех хирургических вмешательств в урологии в США, что обусловлено их преимуществами по сравнению с лапароскопическими и открытыми операциями [3]. Ключевой прорыв в этой области произошел в 2010-х годах, когда РАРП стала золотым стандартом лечения опухолей почек на ранней стадии. Это позволило не только повысить точность удаления опухолей, но и сохранить здоровую почечную ткань [5].

Роботизированная система Da Vinci Xi представляет собой современную платформу, предназначенную для выполнения сложных минимально инвазивных операций. Она оснащена передовыми технологиями, обеспечивающими высокую точность движений хирурга, что особенно важно при работе в анатомически сложных областях, таких как ретроперитонеальная зона. Усовершенствованная конструкция многосегментных манипуляторов позволяет хирургу выполнять движения, превышающие возможности человеческой руки, что способствует более точной резекции и снижению риска осложнений [2,7]. Система Da Vinci Xi предлагает стереоскопическую визуализацию высокого разрешения, она формирует объемное изображение оперируемой области, обеспечивая хирургу глу-

бинное восприятие и возможность детального изучения анатомии [8]. Одной из ключевых особенностей этой системы является технология Firefly, которая позволяет использовать флуоресцентные красители для визуализации кровотока и выделения опухолевых структур в реальном времени. Эта особенность системы значительно повышает точность операции и снижает вероятность повреждения здоровых тканей [9]. Интеграция дополнительных возможностей, таких как автоматическая оптимизация положения портов и адаптация инструментов к углам доступа, делает систему особенно удобной для операций, требующих высокой гибкости и скорости реагирования хирурга [10]. Данная система также включает продвинутую видеотехнологию, которая помогает хирургу контролировать операционное поле с исключительной детализацией. Инструменты, системы, такие как монополярные и биполярные коагуляторы, обеспечивают эффективное выполнение резекции и коагуляции тканей, минимизируя кровопотерю [11]. В Da Vinci Xi используются самоудерживающиеся монофиламентные шовные материалы, которые обладают уникальной структурой, предотвращающей скольжение нити, что сокращает время наложения швов на 25-30%. Это особенно важно для операций с ограниченным временем ишемии [7]. Инструменты для наложения швов обеспечивают хирургу точность и легкость при работе в ограниченном пространстве, что снижает риск утечек мочи и других осложнений [9]. Эти преимущества делают Da Vinci Xi незаменимой для выполнения РАРП, позволяя добиться лучших хирургических результатов и повысить безопасность для пациентов.

Робот-ассистированные резекции почки (РАРП) выполняются двумя основными способами: трансабдоминальным и ретроперитонеальным доступами. Трансабдоминальный подход включает проникновение через брюшную полость для мобилизации почки. Этот метод обеспечивает хирургу широкий обзор и доступ к крупным сосудам почки, что делает его предпочтительным для сложных и крупных опухолей. Однако контакт с органами брюшной полости увеличивает риск послеоперационных осложнений, таких как спайки и повреждение соседних органов. Кроме того, восстановление пациентов после трансабдоминального доступа требует большего времени [4].

Ретроперитонеальный доступ, напротив, позволяет хирургу работать вне брюшной полости. Это особенно важно для опухолей задней поверхности почек, так как минимизиру-

ется контакт с брюшными органами, что снижает риск осложнений. Исследования показывают, что ретроперитонеальный подход ассоциируется со снижением времени операции на 20-30% и уменьшением объема кровопотери на 15-20% по сравнению с трансабдоминальным доступом [3]. Ретроперитонеальный доступ требует более высокого уровня технической подготовки хирурга, поскольку работа ведется в ограниченном пространстве, когда визуализация структур почки затруднена.

Сравнительные исследования подтверждают, что ретроперитонеальный доступ предпочтителен для опухолей задней локализации. Например, в многоцентровом ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что ретроперитонеальный подход обеспечил более короткое время операции и более быстрое восстановление функции почек по сравнению с трансабдоминальным доступом, при этом частота осложнений была сопоставима [5].

Опыт хирурга является ключевым фактором, влияющим на успех, робот-ассистированных операций. Исследования показывают, что освоение РАРП требует выполнения не менее 20-30 операций для преодоления начальной кривой обучения. На этом этапе хирурги сталкиваются с повышенной частотой осложнений и удлиненным временем операции. Однако уже к 50 выполненным процедурам хирурги достигают уровня эксперта, что выражается в значительном снижении времени операции, объема кровопотери и частоты послеоперационных осложнений [2].

Особую важность опыт хирурга приобретает при выполнении операций с использованием ретроперитонеального доступа. Ограниченное рабочее пространство и сложная анатомия требуют глубокого знания топографических особенностей почки и навыков работы в узкой зоне. Хирурги с опытом выполнения более 100 робот-ассистированных операций демонстрируют снижение частоты осложнений на 30% и сокращение времени операции на 25% по сравнению с менее опытными коллегами [6]. Опыт также играет роль в снижении риска, связанного с ишемическим повреждением ткани почки. Например, использование техник без зажима сосудов (off-clamp) требует высокой точности в работе с мелкими сосудами и паренхимой почки, что достигается только после значительного практического опыта [5].

Результаты клинических исследований. РАРП продемонстрировали преимущества в периоперационных показателях по сравнению с лапароскопическим и открытым

подходом. Согласно мультицентровому ретроспективному исследованию группы ROSULA средняя продолжительность операции для РАРП составила 185 минут, что несколько превышает время лапароскопических операций (150-160 минут). Однако этот показатель варьировал в зависимости от сложности опухоли и анатомических особенностей у пациента. В более сложных случаях время операции могло достигать 220 минут, особенно при больших опухолях или опухолях сложной локализации. Частота положительных хирургических краев достигла 8%, а общая выживаемость (ОВ) при медиане наблюдения 12 составила 93,3%. Рецидивы были зафиксированы у 17,9% пациентов [12].

Объем кровопотери при РАРП был значительно ниже по сравнению с открытым доступом. Средняя кровопотеря для роботизированного подхода составила 150-200 мл, тогда как при открытых операциях этот показатель превышал 400 мл. Более того, исследование Buffi и соавт. показало, что у пациентов с применением техники off-clamp кровопотеря составляла менее 120 мл благодаря интеграции биполярных коагуляторов и гемостатических материалов [7].

Длительность госпитализации после РАРП варьировала от 2 до 3 дней. Это значительно меньше, чем после открытых операций, где госпитализация составляла 5-7 дней. В японском ретроспективном исследовании было отмечено, что пациенты после РАРП восстанавливались быстрее, а частота ранних осложнений была снижена на 30% по сравнению с лапароскопическими операциями [11].

Частота послеоперационных осложнений при роботизированных операциях также оказалась ниже. Согласно классификации Clavien-Dindo, осложнения III-IV степеней (требующие вмешательства) наблюдались у 3,5% пациентов при РАРП, в то время как при лапароскопическом подходе этот показатель составлял 6,1%. Основными осложнениями были кровотечения и утечка мочи, но их частота при роботизированных операциях была минимизирована благодаря применению современных шовных материалов [13].

Техника off-clamp, при которой операция проводится без временной окклюзии почечных сосудов, продемонстрировала значительные преимущества в сохранении функции почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через год после операции составило всего 2-3 мл/мин/1,73 м² для пациентов, перенесших off-clamp операции, что значительно ниже, чем у пациентов, оперированных с за-

жимом сосудов (до 10 мл/мин/1,73 м²) [14]. Эта техника была особенно эффективна при опухолях небольшой локализации (cT1a), при которой сосудистая окклюзия могла быть полностью исключена.

Применение бесшовных техник при использовании гемостатических агентов стало популярным решением для минимизации времени операции и риска послеоперационных осложнений. Эти материалы обеспечивают герметичное закрытие дефектов почечной паренхимы и позволяют избегать утечек мочи, являющихся одним из наиболее частых осложнений [8].

В долгосрочной перспективе РАРП показали высокий уровень эффективности с минимальными онкологическими рецидивами. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БВ) пациентов после РАРП составила 96%, а пятилетняя ОВ превысила 95%, что сопоставимо с показателями открытых операций [15]. Частота положительных хирургических краев (ПХК) была низкой – 1-2%, что подчеркивает точность выполнения операций при использовании роботизированных систем [13].

У пациентов, перенесших операции с техникой off-clamp, отмечено более быстрое восстановление функции почек. Через год после операции у 85% пациентов наблюдалось полное восстановление исходной скорости клубочковой фильтрации. Это особенно важно для пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая болезнь почек [7].

Ограничения применения роботизированных операционных систем. РАРП характеризуются высокими затратами на внедрение и использование технологий. Высокая стоимость оборудования и обслуживания остается одной из ключевых проблем, ограничивающих их широкое применение. Исследования показывают, что расходы на роботизированные операции существенно выше, чем при лапароскопическом или открытом доступе. Например, анализ расходов в системе здравоохранения Англии выявил, что общие годовые затраты на пациента, перенесшего РАРП, составляют в среднем £2,089, что ниже, чем при открытых операциях, но все еще существенно выше при использовании современных расходных материалов и технологий [16].

Эффективное выполнение РАРП требует высокой квалификации хирурга и продолжительной кривой обучения. По данным исследователей из Великобритании кривую обучения можно оценить по времени ишемии и операционного времени, время которых со-

кращается после первых 30 операций. Однако хирургическая сложность при операциях с опухолями высокой сложности (например, PADUA ≥ 10) остается серьезным вызовом даже для опытных специалистов [17].

Несмотря на современные достижения, роботизированные системы имеют свои ограничения. Исследования показывают, что при опухолях, локализованных в сложных анатомических зонах (например, полностью эндометрические опухоли), вероятность ПХК возрастает. Simone и соавт. отмечают, что опухоли требуют дополнительных инструментов, таких как краситель индоцианин зеленый для визуализации краев резекции [18].

Высокая стоимость операций приводит к неравенству в доступе к лечению, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Это подчеркивает необходимость разработки национальных программ субсидирования медицинских технологий и проведения исследований для снижения себестоимости оборудования.

Перспективы и будущее развитие. Интеграция искусственного интеллекта в роботизированную хирургию открывает новые возможности для оптимизации диагностики, предоперационного планирования и прогнозирования результатов. Алгоритмы ИИ уже применяются для анализа изображений, полученных с помощью КТ и МРТ, что позволяет с высокой точностью определять характеристики опухолей, их объем, васкуляризацию и степень инвазии [19,20]. Алгоритмы машинного обучения также используются для сегментации опухолей почек, что позволяет хирургу точнее определять границы пораженной ткани. По данным ряда исследований было показано, что использование ИИ для сегментации опухолей почек может сократить время подготовки хирурга к операции на 30% и уменьшить вероятность ошибок в планировании операций [21].

Кроме того, системы на базе машинного обучения используются для прогнозирования осложнений. Например, модели, построенные на анализе данных из тысячи операций, могут предсказывать риск послеоперационных кровотечений, утечек мочи или ПХК. Модель помогает хирургу принимать более информированные решения как в предоперационном, так и в операционном периодах. А использование 3D-моделей, созданных на основе данных КТ с помощью ИИ, позволяет хирургам точно визуализировать анатомические структуры. Это особенно полезно при планировании сложных операций, таких как резекция почки с использованием Da Vinci Xi, что сокращает время операции и минимизирует объем кровопотери [22].

Будущее развитие хирургии почек направлено на внедрение минимально инвазивных техник как части интегрированного подхода к лечению онкологических заболеваний. Минимально инвазивный подход может дополнительно включать использование новых технологий, таких как роботизированные системы с одним портом (single-port systems). Эти системы, как показано в работе Nguyen и соавт., уменьшают объем кровопотери и время операции, что способствует более быстрому восстановлению пациента [23].

Как было отмечено ранее, высокая стоимость роботизированных систем остается основным препятствием для их широкого применения. Однако разработка модификаций существующих систем и внедрение новых платформ с упрощенной конструкцией может значительно снизить затраты. Например, появление конкурентов системы Da Vinci, таких как Versius и Hugo, уже создало предпосылки для снижения цен на оборудование. Эти системы предлагают модульный дизайн и возможность использования совместимых инструментов, что позволит снизить операционные расходы [24]. Еще одной перспективой является развитие технологии 3D-печати, которая уже используется для создания инструментов и шовных материалов. Такие решения не только удешевляют производство, но и позволяют индивидуализировать инструменты под конкретные потребности хирурга и пациента. Было отмечено, что использование 3D-печатных моделей органов для предоперационного планирования сократило время операций на 15% [25].

Развитие роботизированной хирургии почек направлено на интеграцию искусственного интеллекта для повышения точности, внедрение минимально инвазивных техник в рамках комплексной терапии и снижение затрат за счет модификации оборудования и новых технологий. Эти изменения не только улучшат доступность и эффективность лечения, но и повысят долгосрочные результаты для пациентов.

Заключение

Почечно-клеточный рак (ПКР) продолжает оставаться значимой проблемой в онкологии, с растущей заболеваемостью, обусловленной как увеличением продолжительности жизни населения, так и совершенствованием методов диагностики. В этих условиях роботизированные операции, в частности резекции почек, заняли центральное место в лечении ранних стадий ПКР. Роботизированные системы, такие как Da Vinci Xi, предоставляют хирургу возможности точной визуализации

ции и манипуляции, минимизируя травматичность вмешательства. Это особенно важно для сохранения функции почек и обеспечения высокого качества жизни пациентов.

Клинические исследования демонстрируют преимущества робот-ассистированных резекций почки (РАРП) по сравнению с традиционным подходом. Показатели сохранения функции почек, низкая частота положительных хирургических краев и минимальные осложнения подтверждают эффективность данного метода. Ретроперитонеальный доступ, как альтернатива трансабдоминальному, предоставляет уникальные возможности для лечения опухолей сложной локализации, особенно на задней поверхности почек, что сокращает время операции и снижает риск осложнений.

Несмотря на значительный прогресс, остаются сложные вопросы. Ограничения доступа к роботизированным системам, высокая стоимость операций, необходимость длительного обучения хирургов и сложность работы с пациентами в анатомически труднодоступных

условиях требуют решения. Эти вопросы подчёркивают важность дальнейшего развития технологий, в том числе интеграции искусственного интеллекта и применения 3D-печати, что позволит улучшить качество предоперационного планирования и прогнозирования результатов.

В будущем основное направление развития заключается в создании доступных и эффективных решений, обеспечивающих сохранение функции органов, минимизацию осложнений и повышение качества жизни пациентов. Внедрение новых технологий и методов, таких как автоматизация процессов, разработка альтернативных систем роботизированной хирургии и совершенствование методов визуализации, позволит сделать высокотехнологичное лечение доступным для большего числа пациентов.

Таким образом, РАРП становятся неотъемлемой частью современной онкоурологии, способной улучшить хирургические результаты и общую выживаемость пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой урологии и онкологии, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Урманцев Марат Фазович – к.м.н., доцент кафедры урологии и онкологии, зав. отделением онкологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: urmantsev85@mail.ru.

Тавабилев Радмир Ильдарович — врач-онколог отделения онкологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tavabilov987@yandex.ru.

Хамидуллин Тимур Ринатович – врач-онколог отделения онкологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Htimur21@mail.ru.

Арсланов Вадим Вильсонович – врач-онколог отделения онкологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: II2corsairiv@bk.ru.

Олефир Юрий Витальевич – д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1. E-mail: litostar@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. EAU guidelines on renal cell carcinoma. / Ljungberg B. [et al.] // European Association of Urology. – 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>. (дата обращения 17.02.2025)
2. Transperitoneal vs. retroperitoneal robotic partial nephrectomy: a matched-paired analysis. / Mittakanti H.R. [et al.] // World J Urol. – 2020. – Vol. 38. – P. 1093-1099. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02903-7>.
3. Transperitoneal vs retroperitoneal minimally invasive partial nephrectomy: comparison of perioperative outcomes and functional follow-up in a large multi-institutional cohort (The RECORD 2 Project). / Porpiglia, F. [et al.] // Surg Endosc. – 2021. – Vol. 35. – P. 4295-4304. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07919-4>.
4. Robot-assisted partial nephrectomy: Can retroperitoneal approach suit for renal tumors of all locations? – A large retrospective cohort study / Lyu, X. [et al.] // BMC Urol. – 2022. – Vol. 22. – P. 202. <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01128-y>.
5. On-Clamp vs. Off-Clamp Robot-Assisted Partial Nephrectomy for cT2 Renal Tumors: Retrospective Propensity-Score-Matched Multi-center Outcome Analysis. // Brassetti, A. [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14(18). – P. 4431. <https://doi.org/10.3390/cancers14184431>.
6. Evaluation of laparoscopic vs robotic partial nephrectomy using the margin, ischemia and complications score system: a retrospective single center analysis. / Ricciardulli, S. [et al.] // Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia. – 2015. – Vol. 87(1). – P. 49–55. <https://doi.org/10.4081/aiua.2015.1.49>.
7. Robot-assisted Partial Nephrectomy for Complex (PADUA Score ≥ 10) Tumors: Techniques and Results from a Multicenter Experience at Four High-volume Centers. / Buffi, N [et al.] // European urology. – 2020. – Vol. 77(1). – P. 95-100.
8. Evolution of Robot-assisted Partial Nephrectomy: Techniques and Outcomes from the Transatlantic Robotic Nephron-sparing Surgery Study Group. Casale, P. / [et al.] // European urology. – 2019. – Vol. 76(2). – P. 222–227. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.038>.
9. Single-Port robot assisted partial nephrectomy: initial experience and technique with the da Vinci Single-Port platform (IDEAL Phase 1) / Francavilla, S. [et al.] // Minerva urology and nephrology. – 2022. – Vol. 74(2). – P. 216-24. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.21.03919-9>.
10. Clinical implications for da Vinci SP partial nephrectomy in high complexity tumors; Propensity score matching analysis. / Kim, J. [et al.] // Journal of endourology. – 2022. – Vol. 36(10). – P. 1290-1295. <https://doi.org/10.1089/end.2022.0203>.
11. Improved perioperative outcomes by early unclamping prior to renorrhaphy compared with conventional clamping during robot-assisted partial nephrectomy: a propensity score matching analysis. / Motoyama, D. [et al.] // Journal of Robotic Surgery. – 2020. – Vol. 14. – P. 47-53. <https://doi.org/10.1007/s11701-019-00924-3>.
12. Outcomes of Robot-assisted Partial Nephrectomy for Clinical T2 Renal Tumors: A Multicenter Analysis (ROSULA Collaborative Group). / Bertolo, R. [et al.] // European urology. – 2018. – Vol. 74(2). – P. 226-232. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.004>.
13. 'Trifecta' outcomes of robot-assisted partial nephrectomy: a large Japanese multicenter study. / Furukawa, J. [et al.] // International journal of clinical oncology. – 2020. – Vol. 25(2). – P. 347-353. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01565-0>.

14. Renal functional and perioperative outcomes of off-clamp versus clamped robot-assisted partial nephrectomy: matched cohort study. / Tanagho, Y. [et al.] // *Urology*. – 2012. – Vol. 80(4). – P. 838-43. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.04.074>.
15. Robot-assisted partial nephrectomy: 7-year outcomes. / Carbonara, U. [et al.] // *Minerva urology and nephrology*. – 2021. – Vol. 73(4). – P. 540-543. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.04151-X>.
16. Short-term Outcomes and Costs Following Partial Nephrectomy in England: A Population-based Study. / Camp, C. [et al.] // *European urology focus*. – 2018. – Vol. 4(4). – P. 579-585. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.03.010>.
17. The impact of a fellow on a regional robotic-assisted partial nephrectomy service. / Crockett, M., [et al.] // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2022. – Vol. 104(1). – P. 28-34. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.7103>.
18. «Ride the Green Light»: Indocyanine Green-marked Off-clamp Robotic Partial Nephrectomy for Totally Endophytic Renal Masses. / Simone, G. [et al.] // *European urology*. – 2019. – Vol. 75(6). – P. 1008-1014. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.015>.
19. Искусственный интеллект в онкоурологии. / Рева С.А [и др.]// *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2021. – Т. 14(2). – С. 46-51. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-46-51>.
20. Artificial intelligence to predict oncological outcome directly from hematoxylin and eosin-stained slides in urology / Wessels, F. [et al.] // *Minerva urology and nephrology*. – 2022. – Vol. 74(5). – P. 538–550. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.22.04758-9>.
21. Artificial intelligence in urological oncology: An update and future applications. / Brodie, A[et al.] // *Urologic oncology*. – 2021. – Vol. 39(7). – P. 379-399. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.03.012>.
22. From Diagnosis to Precision Surgery: The Transformative Role of Artificial Intelligence in Urologic Imaging. / Khizir, L [et al.] // *Journal of endourology*. – 2024. – Vol. 38(8). – P. 824-835. <https://doi.org/10.1089/end.2023.0695>.
23. Single-Port vs Multiport Robot-Assisted Partial Nephrectomy: A Meta-Analysis. / Nguyen, T. [et al.] // *Journal of endourology*. – 2024. – Vol. 38(3). – P. 253-261. <https://doi.org/10.1089/end.2023.0505>.
24. Wang, L. Robotic partial nephrectomy: current technique and outcomes. / Wang, L., & Lee, B. R. // *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. – 2013. – Vol. 20(9). – P. 848-859. <https://doi.org/10.1111/iju.12177>.
25. Utility of patient-specific silicone renal models for planning and rehearsal of complex tumour resections prior to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. / Rundstedt, F. C. [et al.] // *BJU international*. – 2017. – Vol. 119(4). – P. 598-604.

REFERENCES

1. Ljungberg, B., Albiges, L., Bedke, J., Bex, A., Capitanio, U., Giles, R. H., & Lam, T. B. EAU guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*. 2023; Retrieved from <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>. (in Engl)
2. Mittakanti, H.R., Heulitt, G., Li, H.F. [et al.] Transperitoneal vs. retroperitoneal robotic partial nephrectomy: a matched-paired analysis. *World J Urol*. 2020; 38:1093–1099. (in Engl) <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02903-7>.
3. Porpiglia, F., Mari, A., Amparore, D. [et al.] Transperitoneal vs retroperitoneal minimally invasive partial nephrectomy: comparison of perioperative outcomes and functional follow-up in a large multi-institutional cohort (The RECORD 2 Project). *Surg Endosc*. 2021; 35: 4295–4304. (in Engl) <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07919-4>.
4. Lyu, X., Jia, Z., Ao, L. [et al.] Robot-assisted partial nephrectomy: Can retroperitoneal approach suit for renal tumors of all locations? — A large retrospective cohort study. *BMC Urol*. 2022;22: 202. (in Engl) <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01128-y>.
5. Brassetti, A., Cacciamani, G. E., Mari, A., Garisto, J. D., [et al.] On-Clamp vs. Off-Clamp Robot-Assisted Partial Nephrectomy for cT2 Renal Tumors: Retrospective Propensity-Score-Matched Multicenter Outcome Analysis. *Cancers*. 2022;14(18):4431. (in Engl) <https://doi.org/10.3390/cancers14184431>.
6. Ricciardulli, S., Ding, Q., Zhang, X., Li, H., Tang, Y., Yang, G., Wang, X., Ma, X., Breda, A., & Celia, A. Evaluation of laparoscopic vs robotic partial nephrectomy using the margin, ischemia and complications score system: a retrospective single center analysis. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia*. 2015;87(1):49–55. (in Engl) <https://doi.org/10.4081/aiua.2015.1.49>.
7. Buffi, N., Saita, A., Lughezzani, G., Porter, J., Dell'Oglio, P., Amparore, D., Fiori, C., Denaeyer, G., Porpiglia, F., & Mottrie, A. Robot-assisted Partial Nephrectomy for Complex (PADUA Score ≥ 10) Tumors: Techniques and Results from a Multicenter Experience at Four High-volume Centers. *European urology*. 2020;77(1):95-100. (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.006>.
8. Casale, P., Lughezzani, G., Buffi, N., Larcher, A., Porter, J., Mottrie, A., & ERUS Scientific Working Group. Evolution of Robot-assisted Partial Nephrectomy: Techniques and Outcomes from the Transatlantic Robotic Nephron-sparing Surgery Study Group. *European urology*. 2019;76(2):222–227. (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.038>.
9. Francavilla, S., Abern, M., Dobbs, R., Vigneswaran, H., Talamini, S., Antonelli, A., Simeone, C., & Crivellaro, S. Single-Port robot assisted partial nephrectomy: initial experience and technique with the da Vinci Single-Port platform (IDEAL Phase 1). *Minerva urology and nephrology*. 2022;74(2):216-24. (in Engl) <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.21.03919-9>.
10. Kim, J., Na, J., Lee, J., Jang, W., & Han, W. Clinical implications for da Vinci SP partial nephrectomy in high complexity tumors; Propensity score matching analysis. *Journal of endourology*. 2022;36(10):1290-1295. (in Engl) <https://doi.org/10.1089/end.2022.0203>.
11. Motoyama, D., Matsushita, Y., Watanabe, H., Tamura, K., Ito, T., Sugiyama, T., Otsuka, A., & Miyake, H. Improved perioperative outcomes by early unclamping prior to renorrhaphy compared with conventional clamping during robot-assisted partial nephrectomy: a propensity score matching analysis. *Journal of Robotic Surgery*. 2020;14:47-53. (in Engl) <https://doi.org/10.1007/s11701-019-00924-3>.
12. Bertolo, R., Autorino, R., Simone, G., Derweesh, I., Garisto, J., Minervini, A., Eun, D., [et al.] Outcomes of Robot-assisted Partial Nephrectomy for Clinical T2 Renal Tumors: A Multicenter Analysis (ROSULA Collaborative Group).. *European urology*. 2018;74(2): 226-232. (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.004>.
13. Furukawa, J., Kanayama, H., Azuma, H., Inoue, K., Kobayashi, Y., [et al.] 'Trifecta' outcomes of robot-assisted partial nephrectomy: a large Japanese multicenter study. *International journal of clinical oncology*. 2020;25(2):347–353. (in Engl)
14. Tanagho, Y., Bhayani, S., Sandhu, G., Vaughn, N., Nepple, K., & Figenschau, R. Renal functional and perioperative outcomes of off-clamp versus clamped robot-assisted partial nephrectomy: matched cohort study.. *Urology*. 2012;80(4):838-43. (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.04.074>.
15. Carbonara, U., Simone, G., Capitanio, U., Minervini, A., Fiori, C., Larcher, A., [et al.] Robot-assisted partial nephrectomy: 7-year outcomes. *Minerva urology and nephrology*. 2021;73(4):540–543. (in Engl) <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.04151-X>.
16. Camp, C., O'Hara, J., Hughes, D., & Adsheed, J. Short-term Outcomes and Costs Following Partial Nephrectomy in England: A Population-based Study. *European urology focus*. 2018;4(4):579–585. (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.03.010>.
17. Crockett, M., Malki, M., Hussain, M., Mueller, G., Segaran, S., Tadtayev, S., & Barber, N. The impact of a fellow on a regional robotic-assisted partial nephrectomy service. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2022;104(1):28-34. (in Engl) <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.7103>.
18. Simone, G., Tuderti, G., Anceschi, U., Ferriero, M., Costantini, M., Minisola, F., Vallati, G., Pizzi, G., Guaglianone, S., Misuraca, L., & Gallucci, M. «Ride the Green Light»: Indocyanine Green-marked Off-clamp Robotic Partial Nephrectomy for Totally Endophytic Renal Masses. *European urology*. 2019;75(6):1008-1014. (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.015>.
19. Reva, S., Shaderkin, I., Zyatchin, I., Petrov, S., Saint-Petersburg, R., Moscow, R., & St. Petersburg, R. Artificial intelligence in cancer urology. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(2):46-51. (in Russ) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-2-46-51>.
20. Wessels, F., Kuntz, S., Kriehoff-Henning, E., Schmitt, M., Braun, V., Worst, T. S., Neuberger, M., Steeg, M., Gaiser, T., Fröhling, S., Michel, M. S., Nuhn, P., & Brinker, T. J. Artificial intelligence to predict oncological outcome directly from hematoxylin and eosin-stained slides in urology. *Minerva urology and nephrology*. 2022;74(5):538–550. (in Engl) <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.22.04758-9>.

21. Brodie, A., Dai, N., Teoh, J., Decaestecker, K., Dasgupta, P., & Vasdev, N. Artificial intelligence in urological oncology: An update and future applications. *Urologic oncology*. 2021;39(7):379-399. (in Engl) <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.03.012>.
22. Khizir, L., Bhandari, V., Kaloth, S., Pfail, J., Lichtbroun, B., Yanamala, N., & Elsamra, S. E. From Diagnosis to Precision Surgery: The Transformative Role of Artificial Intelligence in Urologic Imaging. *Journal of endourology*. 2024;38(8):824–835. (in Engl) <https://doi.org/10.1089/end.2023.0695>.
23. Nguyen, T. T., Ngo, X. T., Duong, N. X., Dobbs, R. W., Vuong, H. G., Nguyen, D. D., et al. Single-Port vs Multiport Robot-Assisted Partial Nephrectomy: A Meta-Analysis. *Journal of endourology*. 2024;38(3):253–261. (in Engl) <https://doi.org/10.1089/end.2023.0505>.
24. Wang, L., & Lee, B. R. Robotic partial nephrectomy: current technique and outcomes. *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. 2013;20(9):848–859. (in Engl) <https://doi.org/10.1111/iju.12177>.
25. Rundstedt, F. C., Scovell, J. M., Agrawal, S., Zaneveld, J., & Link, R. E. Utility of patient-specific silicone renal models for planning and rehearsal of complex tumour resections prior to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. *BJU international*. 2017;119(4):598–604. (in Engl) <https://doi.org/10.1111/bju.13712>.

УДК 616-092.11:616-006
© Коллектив авторов, 2025

В.А. Данилушкина¹, А.А. Федорцов¹, А.В. Макеева¹,
В.В. Шишкина¹, Н.В. Коротких^{1,2}, Д.А. Семенов²
**ПОСТЛУЧЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА. ОРАЛЬНЫЙ МУКОЗИТ**

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж
²БУЗ ВО «Воронежский областной научно-клинический
онкологический центр», г. Воронеж

Авторами статьи проведен описательный синтез литературы для определения этиологии, патогенеза, порядка лечения и профилактики орального мукозита, а также оценка влияния постлучевого мукозита на качество жизни онкологического пациента. Поиск статей осуществлялся в трех основных российских и зарубежных базах данных в области здравоохранения и социальных наук: eLibrary, КиберЛенинка, PubMed.

Оральный мукозит – воспаление слизистой и подслизистой оболочек ротовой полости. Зачастую он является осложнением лучевой терапии. В настоящее время мукозит является актуальной проблемой, требующей комплексного подхода к своевременной диагностике и лечению. Это заболевание оказывает негативное влияние на состояние пациента, захватывая социальные, экономические, медицинские и психологические аспекты. Особый интерес представляет изучение гистологических факторов, которые имеют определенное значение в развитии орального мукозита: тучные клетки, VEGF-фактор, CD-68 и CD-163 макрофаги. В работе был искусственно воспроизведен оральный мукозит, представлены фотографии срезов слизистой оболочки ротовой полости контрольной группы крыс. Установлено, что тучные клетки (ТК) являются важным фактором запуска воспалительного процесса, а также оказывают влияние на процесс ангиогенеза. Проведена иммуногистохимическая идентификация VEGF слизистой оболочки ротовой полости у экспериментальных крыс с оральным мукозитом и показана значительная экспрессия VEGF в новообразованных сосудах микроциркуляторного русла. Выявлено, что число CD-68 и CD-163 позитивных макрофагов коррелирует с плохим исходом злокачественного заболевания у пациентов. Таким образом, клинические проявления зависят от факторов риска конкретного пациента, особенностей течения опухолевого заболевания и проведенного лучевого лечения. Подход к лечению вызывает определенные трудности у врачей, применяются симптоматическая терапия, лазерное излучение и экспериментальная терапия. Поэтому изучение гистологических факторов на биомодели радиационно-индуцированного орального мукозита расширит представления о патогенезе заболевания, что будет способствовать поиску новых препаратов для лечения и профилактики изучаемой патологии.

Ключевые слова: оральный мукозит, патогенез, онкология, лучевая терапия, тучные клетки.

V.A. Danilushkina, A.A. Fedortsov, A.V. Makeeva,
V.V. Shishkina, N.V. Korotkikh, D.A. Semyonov
**POSTRADIATION CHANGES
IN THE ORAL MUCOSA. ORAL MUCOSITIS**

The authors of the article conducted a descriptive synthesis of the literature to determine the etiology, pathogenesis, treatment and prevention of oral mucositis, as well as to assess the impact of post-radiation mucositis on the quality of life of an oncological patient. The search for articles was carried out in three main Russian and foreign databases in the field of health and social sciences: eLibrary, CyberLeninka, PubMed.

Oral mucositis is an inflammation of the mucosa and submucosa of the oral cavity, often a complication of radiation therapy. Mucositis is a pressing problem of the present time, requiring an integrated approach to timely diagnosis and treatment. The pathology has a negative impact on the patient's condition, capturing social, economic, medical and psychological aspects. Of particular interest is the study of histological factors that have a certain significance in the development of oral mucositis: mast cells (MC), VEGF factor, CD-68 and CD-163 macrophages. The work artificially reproduced oral mucositis, presented photos of sections of the oral mucosa of the control group of rats. It was found that MC are an important factor in triggering the inflammatory process, and also affect the angiogenesis process. Immunohistochemical identification of VEGF in the oral mucosa of experimental rats with oral mucositis was carried out and significant expression of VEGF in newly formed vessels of the microcirculatory bed was shown. It was revealed that the number of CD-68 and CD-163 positive macrophages correlates with a poor outcome of malignant disease in patients. Thus, clinical manifestations depend on the risk factors of a particular patient, the characteristics of the course of the tumor disease and radiation therapy. The approach to treatment causes certain difficulties for doctors, symptomatic therapy, laser radiation and experimental therapy are used. Therefore, the study of histological factors on a biomodel of radiation-induced oral mucositis will expand our understanding of the pathogenesis of the disease and contribute to the search for new drugs for the treatment and prevention of the pathology under study.

Key words: oral mucositis, pathogenesis, oncology, radiation therapy, mast cells.

Для лечения злокачественных опухолей органов головы и шеи активно применяется лучевая терапия зачастую совместно с химиотерапией. Однако при высокой медицинской эффективности эти методы способны вызывать определенные осложнения. К таковым в орофарингеальной области относится оральная мукозит, выявляемый в 85-100% случаев при проведении высокодозной лучевой терапии. Развитие орального мукозита оказывает неблагоприятное влияние на эффективность лечения первичного заболевания, затрагивая экономические, социальные, медицинские и психологические аспекты [4].

Оральный мукозит – это острое воспалительное повреждение слизистой оболочки ротовой полости, языка и гортаноглотки [4-15]. Установлено, что сухость во рту у онкобольных, получающих лучевую терапию, в 73,5% клинических случаев является симптомом возникновения орального мукозита [16]. Материальные затраты, длительный период нетрудоспособности, психологические барьеры во взаимодействии с врачом и социумом, а также само патологическое состояние оказывают сильное воздействие на здоровье пациентов [4].

Понимание природы орального мукозита, способствующее применению эффективных методов профилактики и лечения, является ключевым элементом организации правильного ухода за данной категорией онкологических пациентов и улучшения качества их жизни.

Цель исследования - проведение анализа литературы с оценкой иммуногистохимических показателей в эксперименте на биомодели радиационно-индуцированного орального мукозита.

Согласно данным А.Д. Каприна и соавт., в 2023 г. в Российской Федерации наблюдалось увеличение впервые выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) на 8,0% в сравнении с 2022 г. (674 587 случаев) [1].

Среди новообразований широко распространена гетерогенная группа опухолей головы и шеи, а именно ротовой полости, ротоглотки и гортани. Большинство структур данных органов можно визуализировать непосредственно, даже при самообследовании или с использованием несложных оптических устройств при профилактическом осмотре. Однако, несмотря на это, крайне высоки показатели запущенности злокачественных опухолей представленной локализации. Анализ данных, актуальных на 2022 год, показал, что

в России количество выявленного рака глотки и полости рта на III стадии занимает 3- и 7-е места соответственно, на IV стадии – 3- и 5-е места [1-3].

Воздействие лучевой терапии на пораженную злокачественной патологией орофарингеальную область индуцирует развитие одного из ведущих постлучевых осложнений – орального мукозита [4].

Авторами данной статьи проведён описательный синтез литературы для определения этиологии, патогенеза, порядка лечения и профилактики орального мукозита и оценки влияния постлучевого мукозита на качество жизни онкологического пациента. Основным методологическим ориентиром во время написания статьи явилось расширение PRISMA для систематического исследования scoping review (ScR). Поиск статей осуществлялся в трех основных российских и зарубежных базах данных в области здравоохранения и социальных наук: eLibrary, КиберЛенинка, PubMed. Стратегия поиска была ограничена опубликованной и рецензируемой литературой. Оригинальные и обзорные статьи включались, если они были опубликованы в период с 2010 по 2024 г., написаны на русском и/или английском языках, описывали данные по оральному мукозиту у пациентов онкологического профиля. Статьи исключались, если они описывали оральный мукозит у пациентов до 18 лет и авторы не смогли получить доступ к полному тексту работ.

Развитие мукозита проявляется возникновением местного воспаления тканей, усилением клеточного апоптоза, а также угнетением регенеративной способности подслизистой и слизистой оболочек ротовой полости. Патогенетическую модель заболевания можно разделить на 4 последовательные стадии [17]:

1) инициация – воздействие ионизирующего излучения инициирует нарушения структуры молекулы ДНК и как следствие происходит гибель базального слоя слизистой. Цитотоксические агенты первично повреждают ткани, активный процесс образования свободных радикалов стимулирует деятельность макрофагов;

2) ответ на первичное повреждение – функционирование генов, детерминирующих деятельность цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6, нарушается. Это приводит к высвобождению перечисленных цитокинов, угнетению уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), снижению макрофагального ответа M1 (CD 68)/M2 (CD 163) с количественным смещением в сторону M2 [22];

3) изъязвление – появление обширных язвенных образований, что соответствует стадии острого клинического заболевания. Больной жалуется на болезненные ощущения. Из-за разрывов подслизистой открываются «ворота» для попадания микроорганизмов, вызывающих воспаление. Для достижения положительной динамики заживления язв необходимо прекращение курса терапии не менее чем на 2-3 недели;

4) заживление – происходит активная пролиферация эпителиальных клеток и регенерация подслизистого слоя в результате стимуляции процесса ангиогенеза.

В 2024 году в наших исследованиях отмечено, что дистанционная лучевая терапия на область ротовой полости с использованием гамма терапевтического аппарата «Тератрон» и источника ионизирующего излучения кобальт - 60, РОД-10 Гр и СОД-10 Гр и однократно вызывает дегрануляцию тучных клеток (ТК) [22], что в свою очередь согласуется с данными В. Н. Цибулькина и соавт., опубликованными в 2017 году [16]. Установлено, что тучные клетки (ТК) являются важным фактором запуска воспалительного процесса, оказывают влияние на процесс ангиогенеза. В норме в кровяном русле тучные клетки не циркулируют, но содержатся в большом количестве в слизистых оболочках и в участках тканей, непосредственно контактирующих с окружающей средой. Они стимулируют выделение активирующих цитокинов широкого спектра действия (TNF- α , IL-8), факторов роста, стимулирующих пролиферацию эндотелиальных и других вовлеченных клеток (VEGF, bFGF), ТК также провоцируют повышенную проницаемость микроциркуляторного русла (рис. 1).

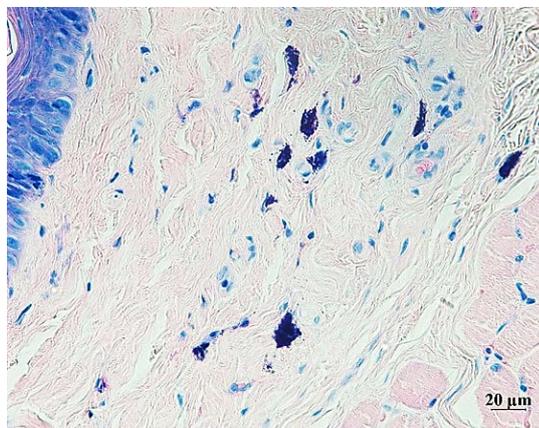


Рис. 1. Слизистая оболочка ротовой полости экспериментальной крысы линии Wistar с оральным мукозитом. Высокая степень дегрануляционной активности тучных клеток в пораженном участке слизистой оболочки. (Методика: окрашивание растворами Май-Грюнвальд и Гимзы, увел. $\times 400$).

Обратной стороной вышеупомянутых свойств ТК является активация ангиогенеза в злокачественных опухолевых образованиях [18]. Физиологический ангиогенез является положительным регенеративным явлением, однако этот же процесс является маркером прогрессирования онкологического заболевания (при увеличении ЗНО более чем на 1 мм требуется появление новых сосудов) [17].

Центральным фактором, способствующим ангиогенезу, является VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, который необходим в физиологическом аспекте гомеостаза кровеносной системы. Было обнаружено, что он также играет главенствующую роль в патогенезе роста опухоли и её метастазирования [19-21; 23-24]. Ранее в наших исследованиях [22] была проведена иммуногистохимическая идентификация VEGF слизистой оболочки ротовой полости у экспериментальных крыс с экспериментальным оральным мукозитом. Показана значительная экспрессия VEGF в новообразованных сосудах микроциркуляторного русла (рис. 2).

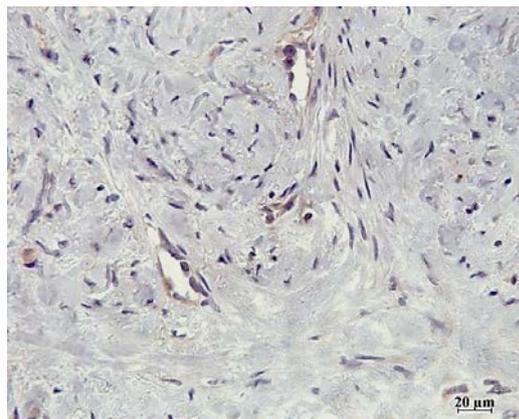


Рис. 2. Слизистая оболочка ротовой полости экспериментальной крысы линии Wistar с оральным мукозитом. Экспрессия VEGF в новообразованных сосудах микроциркуляторного русла (коричневое окрашивание). (Методика: иммуногистохимическая реакция с антителами к Anti-VEGF Receptor 2 (фирма Abcam, Великобритания, ab115805, разведение 1:100), увел. $\times 400$).

Известно, что секрецию белков VEGF стимулируют такие явления, как гипоксия (гипоксией индуцированный фактор-1 (HIF-1)), гипогликемия, гипертония, хроническое воспаление, механическое воздействие и др. Белок VEGF связывается с VEGF-рецептором на клетках эндотелия и активирует действие тирозинкиназы, которая фосфорилирует остатки тирозина, запуская ангиогенез [19].

Также одним из показателей, демонстрирующих повышенный риск развития как самого злокачественного новообразования, так и последствия лучевого воздействия в виде мукозита, является фенотипическая пластичность макрофагов. Приобретение макро-

фагами провоспалительного фенотипа с экспрессией CD68 и/или противовоспалительного фенотипа CD163 определяет течение воспаления [21,22]. Количественная оценка позволяет прогнозировать риск перехода воспалительного процесса на более высокий уровень [22]. Число CD68 и CD163 позитивных макрофагов коррелирует с плохим исходом злокачественного заболевания у пациентов [21]. Динамическая поляризация макрофагов в соответствии с фазами воспаления наряду с экспрессией VEGF положительно влияют на процессы регенерации тканей. Однако при хронизации заболевания и появлении последствий лучевой терапии эти факторы способствуют прогрессированию опухолевого процесса. Развитие мукозита и переход его в активную воспалительную фазу сопровождаются повышением активности провоспалительных С68+ макрофагов (рис. 3), в то же время активация репаративных процессов сопровождается увеличением С163+ фенотипа макрофагов (рис. 4) [22].

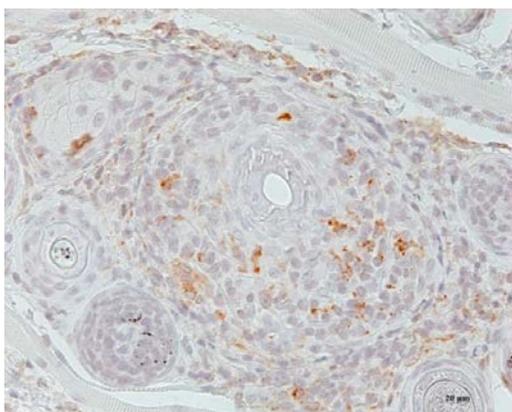


Рис. 3. Слизистая оболочка ротовой полости у экспериментальной крысы линии Wistar с оральным мукозитом, 5-е сутки после облучения. Высокая экспрессия CD68+ макрофагов. (Методика: иммуногистохимическая реакция с антителами к Anti-CD68 (фирма Abcam, Великобритания, ab213363, разведение 1:8000), увел. $\times 400$).

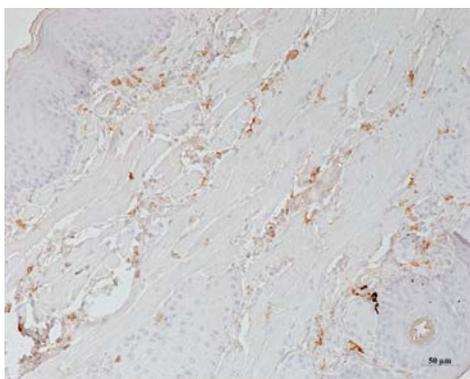


Рис. 4. Слизистая оболочка ротовой полости у экспериментальной крысы линии Wistar с оральным мукозитом, 10-е сутки после облучения. CD163 + макрофаги сосредоточены в слизистой оболочке и мышечной основе. (Методика: иммуногистохимическая реакция с антителами к Anti-CD163 (фирма Abcam, Великобритания, ab182422, разведение 1:500), увел. $\times 200$).

На риск возникновения мукозита оказывают влияние: характер питания, стадии онкологического заболевания, наличие вредных привычек (алкоголь и табакокурение), несоблюдение гигиены ротовой полости, доза облучения, возрастная категория. Гигиена имеет особое значение, так как микробиота ротовой полости способна стимулировать воспаление [20].

Высокая доза лучевой нагрузки и общее состояние больного ниже удовлетворительного наряду с нутритивной недостаточностью и наличием вредных привычек понижают общую резистентность, способствуя развитию мукозита и присоединению вторичной инфекции бактериальной или грибковой природы [20,25].

Клинические проявления мукозита напрямую зависят от факторов риска у конкретного пациента, особенностей заболевания и проводимого лечения [26,40].

В работах А.М. Аванесова и соавторов 2017 и 2020 гг. [26,27] определены характерные клинические проявления мукозитов, а также их зависимость от возраста пациента. Патологическими проявлениями мукозита являются трудности во время приема пищи, вздутие, тошнота, боли в области эпигастрия и околопупочной области, дефекты речи и психоэмоциональные проблемы. Визуальные проявления, которые могут быть замечены специалистом на этапе осмотра, колеблются от слабой гиперемии до оголенных язв или изъязвлений, покрытых фибриновой плёнкой.

Для установления степени тяжести мукозита применяются две шкалы оценивания: шкала токсичности NCI CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) и шкала критерия ВОЗ (см. таблицу) [28].

Проблема орального мукозита охватывает важнейшие аспекты жизни: социальный, физический и психологический. Следовательно, данная патология должна рассматриваться не только онкологами, но и стоматологами, психологами и др., что демонстрирует актуальность данной проблемы [29-31].

Необоснованные материальные затраты, необходимые для ликвидации последствий лучевой терапии, негативно сказываются на бюджете государственных медицинских учреждений. Социально-психологический аспект особенно болезненный для пациента в силу длительного периода нетрудоспособности и трудности взаимодействия с социумом. В сфере онкопсихологии прогностически установлено – если ситуации напряжения и стресса носят длительный характер и затрагивают систему значимых отношений индивида, это способ-

ствуется возникновению и развитию психической патологии. Рациональная адаптация к заболеванию встречается крайне редко, чаще всего больные реагируют на симптомы обескураженностью, катастрофизацией, отрицани-

ем, патологической фиксацией, игнорированием. Тревога и развитие депрессии у онкобольных, долгое время пребывающих в медицинских организациях, также могут сопровождаться и вегетативными реакциями [29].

Таблица

Сравнение результатов оценки шкалы токсичности NCI CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) с критериями ВОЗ

Степень тяжести	Клинические проявления		ВОЗ
	NCI-CTCAE ver 5.0		
	клиническая	функциональная	
0	-	-	Нет проявлений
I	Гиперемия слизистой оболочки	Минимальные симптомы, питание не нарушено; минимальные нарушения дыхания, не ограничивающие физическую активность	Эритема и болезненность
II	Единичные эрозии слизистой оболочки	Есть симптомы, но возможны прием пищи и глотание, требуется изменение диеты; нарушения дыхания, проявляющиеся при физической нагрузке, но не ограничивающие ежедневную активность	Изъязвление, возможность есть твердую пищу
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме	Невозможен адекватный прием пищи и жидкости через рот; нарушения дыхания, ограничивающие ежедневную активность	Изъязвление, обуславливающее необходимость жидкого питания
IV	Некроз тканей; угрожающие жизни спонтанные кровотечения	Симптомы, связанные с опасными для жизни последствиями	Изъязвление, не позволяющее питаться через рот

Мукозит как вторичное патологическое состояние способствует нарушению динамики планового лечения, ухудшению перспективы хирургического вмешательства и дальнейшей реабилитации из-за изменений в тканях. При выявлении орального мукозита 3-4-й степеней приостанавливается текущее лучевое или химиолучевое лечение ЗНО, что необходимо для нормализации состояния. Возможно прогрессирование злокачественного заболевания, что лишь усилит вышеупомянутые аспекты и повысит срок пребывания пациента в медицинской организации [6,20].

Лечение орального мукозита, часто вызывает затруднение у врачей, но благодаря пониманию патофизиологического процесса развития мукозита в терапии открываются новые возможности [20,32-36].

Изучение воздействия мелатонина на развитие мукозита показало, что мелатонин угнетает окислительные процессы митохондрий, что приводит к уменьшению тяжести мукозита. В качестве анальгетического средства используется доксефин – трициклический антидепрессант [30,31].

К группе нефармакологических способов лечения мукозита относится низкоинтенсивное лазерное излучение [32,37]. Результаты многолетних исследований показали, что лечение излучением красного диапазона (длина волны 635 нм) имеет благоприятный исход [32]. Метод существенно снижает как риски изначального развития заболевания, так и степень его тяжести, поэтому может

применяться и в профилактике, и в лечении мукозитов [32].

Эффективностью в отношении заживления мукозита обладает озон. Молекула озона оказывает значительный противоболевой, антигипоксический, противовоспалительный эффект. Он также ускоряет обменные процессы, эффективно подавляет жизнедеятельность различных микроорганизмов и стимулирует иммунные механизмы [33].

Существует ряд исследований, иллюстрирующих перспективы введения мезенхимальных стволовых клеток десневого происхождения для лечения мукозита. Действие обосновано способностью стволовых клеток к самообновлению [34].

Обращаясь к работе Е.А. Шатохиной и соавт., можно привести следующие рекомендации к лечению мукозитов [20]:

при I степени тяжести – к применению рекомендовано пероральное использование ингибиторов протонной помпы или антагонистов H₂-рецепторов для снижения повышенной кислотности. Местное применение топических глюкокортикостероиды (тГКС) среднего класса активности также рекомендовано;

при II степени тяжести рекомендовано местное применение на слизистые оболочки рта тГКС как среднего, так и высокого класса активности (раствор будесонида для ингаляций; гель с клобетазолом 0,05%);

при III и IV степенях тяжести – появляется необходимость парентерального питания. Для местного применения используются

тГКС только высокого класса активности. Раствор преднизолона или метилпреднизолона для в/м или в/в введения также способствует уменьшению клинических проявлений до I-II степеней тяжести.

Также для лечения и профилактики мукозита врачи придерживаются ряда принципов: щадящее питание, купирование болевого синдрома, деконтаминация флоры ротовой полости, профилактика гипосаливации, противовоспалительные и ранозаживляющие мероприятия [20,38,39]. Установлено, что данный подход ведет к явному снижению клиники заболевания.

Заключение

Увеличение заболеваемости опухолями головы и шеи в последние годы отражает динамику распространения лучевой и химиолучевой терапии среди пациентов. Оральный мукозит является одним из ведущих ослож-

нений данных методов лечения. В ходе научной работы были рассмотрены этиология, патогенез, методы лечения и профилактики орального мукозита. Были выявлены основные факторы риска развития этого состояния и предложены стратегии для его предотвращения и управления симптомами. В связи с тем, что клинические проявления зависят от факторов риска конкретного пациента, особенностей течения опухолевого заболевания и проведенной лучевой терапии, подход к лечению вызывает у врачей определенные трудности. Поэтому изучение гистологических факторов на биомодели радиационно-индуцированного орального мукозита расширит представления о патогенезе заболевания и будет способствовать к поиску новых препаратов для лечения и профилактики изучаемой патологии.

Сведения об авторах статьи:

Данилушкина Виктория Алексеевна – студент Института стоматологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: vidanilka@mail.ru.

Федорцов Александр Александрович – ординатор 2 курса, ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: 89202250714@mail.ru.

Макеева Анна Витальевна – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: a.vmakeeva@yandex.ru.

Шишкина Виктория Викторовна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой гистологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Коротких Наталия Викторовна – к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, зав. радиотерапевтическим отделением № 5 БУЗ ВО ВОКОНЦ. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: kornat78@mail.ru.

Семенов Дмитрий Александрович – врач-онколог дневного стационара химиотерапевтического отделения № 1 БУЗ ВО ВОКОНЦ. Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Вайцеховского, 4/1. E-mail: semenov.dmtr108@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова / – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с.
- Сопряженность количественных показателей тканевой триптазы и химазы с морфологическими и клиническими характеристиками рака ротоглотки / И. П. Мошуров [и др.] // Вековой юбилей Воронежской онкологической службы: Сборник трудов научно-практической конференции, Воронеж, 12 декабря 2024 года. – Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 2024. – С. 239-241.
- Место внутриартериальной химиотерапии (вахт) в комплексном лечении местно-распространенного рака языка / Э. Ю. Савенок [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – №5. – С. 188.
- Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы / А. О. Еремина [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 72-80.
- Kumar S. Radiation Mucositis. In: Gabor Racz, Pain management - current issues and opinions / Kumar S. // InTech: Gabor Racz. – 2012. – С. 469-82.
- Казеко, Л. А. Оральный мукозит: современные аспекты / Л. А. Казеко, М. И. Дегтярева // Здоровоохранение (Минск). – 2019. – № 4. – С. 12-19.
- Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы / А. О. Еремина [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 72-80.
- Саржевский, В. О. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных / В. О. Саржевский, Е. Г. Смирнова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 123-128.
- Гвоздикова, Е. Н. Исследование генетических факторов, сопряженных с прогнозом развития орального мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области, получающих противоопухолевое лечение / Е. Н. Гвоздикова, А. М. Аванесов // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 6.
- Попруженко, Т. В. Химиотерапевтический оральный мукозит: современное состояние проблемы / Т. В. Попруженко, Т. А. Углова, С. П. Борис // Современная стоматология. – 2011. – Т. 53, № 2. – С. 14-20.
- Оральные мукозиты как осложнение противоопухолевого лечения у пациентов с местно-распространённым раком головы и шеи: обзор литературы / З. А. Раджабова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 606-613.
- Пархоменко, Л. Б. Современные представления о развитии мукозита при облучении раковых органов головы и шеи / Л. Б. Пархоменко // Медицинские новости. – 2019. – Т. 301, № 10. – С. 15-18.
- Гассан, М. В. Мукозит полости рта, вызванный противоопухолевой терапией / М. В. Гассан, А. С. Сединина // Инновационное развитие современной науки: Сборник научных трудов по материалам XLII Международной научно-практической конференции, Анапа, 10 декабря 2021 года. – Анапа: ООО «Научно-исследовательский центр экономических и социальных процессов» в Южном Федеральном округе, 2021. – С. 212-216.
- MASCC/ISO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / Elad S. [et al.] // Cancer. – 2020. – Vol. 126, № 19. – С. 4423-4431.

15. Oral mucositis: an update on innate immunity and new interventional targets / Chen C. [et al.] // J. Dent. Res. – 2020. - Vol. 99, № 10. – С.1122-1130.
16. Цибулькина, В. Н. Тучная клетка как полифункциональный элемент иммунной системы / В. Н. Цибулькина, Н. А. Цибулькин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – Т. 49, № 2. – С. 4-11.
17. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy / Pulito C. [et al.] // J Exp Clin Cancer Res. – 2020. – Vol. 39, № 1. – С.210.
18. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters? / Faustino-Rocha AI [et al.] // Anticancer Res. – 2017. – Vol. 37, № 3. – С.1013-1021.
19. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer / Jonathan Welti [et al.] // – 2013. – С. 3190
20. Оральный мукозит как осложнение противоопухолевой терапии: современные представления о патогенезе, профилактике и подходах к лечению / Шатохина Е.А. [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, №19. – С. 92-100.
21. Cancer-associated fibroblasts and CD163-positive macrophages in oral squamous cell carcinoma: their clinicopathological and prognostic significance / Fujii N [et al.] // J Oral Pathol Med. – 2012. – Vol. 41, № 6. – С. 444-51.
22. Разработка биомодели радиационно-индуцированного орального мукозита и оценка эффективности натрия дезоксирибонуклеата в лечении лучевых мукозитов / И. П. Мошуров [и др.] // Вековой юбилей Воронежской онкологической службы: Сборник трудов научно-практической конференции. – Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 2024. – С. 232-238.
23. Тырси́на, Е. Г. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R1-системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы) / Е. Г. Тырси́на, С. И. Никулицкий // Онкогинекология. – 2015. – № 4. – С. 4-12.
24. Попыхова, Э. Б. Роль VEGF в процессе ангиогенеза в норме и при патологии / Э. Б. Попыхова // Травматология, ортопедия и нейрохирургия: междисциплинарные аспекты: сборник научных трудов / Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России Ассоциация травматологов-ортопедов России Ассоциация хирургов-вертебрологов России. – Саратов: ООО «Амирит» – 2019. – С. 104-107.
25. Состояние микробиоценоза полости рта экспериментальных животных, подвергшихся комбинированному воздействию повреждающих факторов химиолучевой терапии / А. А. Ярцева [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 45, № 1. – С. 105-109.
26. Оценка качества жизни онкологических пациентов, как показатель интенсивности клинических проявлений и индикатор эффективности лечения оральных мукозитов / А. М. Аванесов [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 1-19.
27. Аванесов А. Клинические и организационные предпосылки к возникновению осложнений в полости рта у больных, получающих лучевое и химическое лечение / Аванесов А.М. // Голова и шея. Российское издание. – 2017. – № S2. (Приложение 2). – С. 94-94.
28. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов / Семиглазова Т.Ю. [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – Т.11 – 51 с.
29. Онкопсихология. Руководство для врачей-онкологов и медицинских психологов: руководство / А. С. Бернацкий [и др.]. // – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. – 350 с.
30. Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки. / Альмов Ю.В [и др.]. // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9, №3. – С. 29-37.
31. Особенности течения мукозита полости рта у больных с гармоничной психологической реакцией на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта / А. А. Джерелей [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 1. – С. 50-52.
32. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и лечения радиационно-индуцированного мукозита полости рта и глотки / Е. С. Седова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 11-17.
33. Методика применения озонотерапии для лечения перимплантационного мукозита / Ю. А. Македонова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 2. – С. 80-84.
34. Дегтярева, М. И. Новое в лечении орального мукозита / М. И. Дегтярева // Современные технологии в медицинском образовании: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета, Минск, 01–05 ноября 2021 года. – Минск: БГМУ, 2021. – С. 1170-1173.
35. Современные подходы к лечению химиотерапевтических оральных мукозитов / Х. М. Дарауше [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 50-71.
36. Аванесов, А. М. Прогностические факторы, определяющие клиническое течение орального мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области / А. М. Аванесов, Е. Н. Гвоздикова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 22-28.
37. Villa A. An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis / Villa A., Sonis S.T. // Exp. Opin. Pharm. – 2020. – Vol. 21, № 5. – 541-548 p.
38. NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024 / JA Thompson [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. – 2024 Nov. – Vol. 22, № 9. – P. 582-592. doi: 10.6004/jncn.2024.0057.
39. Влияние качества индивидуальной гигиены полости рта на тяжесть постлучевого мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области / А. М. Аванесов [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 6-12.
40. Клиническое течение орального мукозита на фоне лучевой терапии / М. И. Дегтярева [и др.] // Здравоохранение (Минск). – 2022. – Т. 898, № 1. – С. 48-55.

REFERENCES

1. A.D. Kaprin, Starinsky V.V., Shahzadova A.O. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2023 godu (The state of oncological care for the population of Russia in 2023). Moskva: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2024:262. (in Russ)
2. Moshurov I. P., Olshansky M. S., Shishkina V. V. [et al.] Correlation of quantitative indicators of tissue tryptase and chymase with morphological and clinical characteristics of oropharyngeal cancer. Centennial anniversary of the Voronezh oncology service: Collection of papers of the scientific and practical conference, Voronezh, December 12, 2024. Voronezh: Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko.2024; 239-241. (in Russ)
3. Savenok E. V., Panov E. D., Olshansky M. S. [et al.] The place of intra-arterial chemotherapy (IAC) in the complex treatment of locally advanced tongue cancer. Research and practice in medicine.2018;(5):188. (in Russ)
4. Eremina A. O., Zaderenko I. A., Ivanov S. Yu. [et al.] Oral mucositis in patients with oncological pathology of the oropharyngeal region: a literature review. Head and neck tumors.2020;(10):72-80. (in Russ) DOI 10.17650/2222-1468-2020-10-3-72-80.
5. Kumar S. Radiation Mucositis. In: Gabor Racz, Pain management - current issues and opinions. InTech: Gabor Racz.2012;469-82. (in Engl) doi: 10.4103/0973-1075.58452
6. Kazeko, L. A., Degtyareva M. I. Oral mucositis: modern aspects. Healthcare (Minsk).2019;(4):12-19. (in Russ)
7. Eremina A. O., Zaderenko I. A., Ivanov S. Yu. [et al.] Oral mucositis in patients with oncological pathology of the oropharyngeal region: a review of the literature. Tumors of the head and neck.2020;(10):72-80. (in Russ) DOI 10.17650/2222-1468-2020-10-3-72-80
8. Sarzhevsky V. O., E. G. Smirnova Features of pathogenesis, clinical manifestations, prevention and treatment of mucositis in cancer patients. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after. N.I. Pirogov.2012;(7):123-128. (in Russ)

9. Gvozdikova E. N., Avanesov A. M. Study of genetic factors associated with the prognosis of the development of oral mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region receiving antitumor treatment. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radioradiology*. 2017;(17):6. (in Russ)
10. Popruzhenko T. V., Uglova T. A., Boris S. P. Chemotherapeutic oral mucositis: current state of the problem. *Modern dentistry*. 2011;(2):14-20. (in Russ)
11. Radzhabova Z. A., Kotov M. A., Sereda O. A. [et al.] Oral mucositis as a complication of antitumor treatment in patients with locally advanced head and neck cancer: a literature review. *Issues of oncology*. 2021;(67):606-613. (in Russ) DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-5-606-613
12. Parkhomenko L. B. Modern concepts of the development of mucositis during irradiation of head and neck cancer. *Medical news*. 2019;(10):15-18. (in Russ)
13. Gassan, M. V., Sedinina A. S. Mukozit polosti rta, vyzvannyj protivopuholevoj terapij Innovacionnoe razvitie sovremennoj nauki (*Oral mucositis caused by antitumor therapy. Innovative development of modern science*): Sbornik nauchnyh trudov po materialam XLII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, Anapa, 10 dekabrya 2021 goda. Anapa: OOO «Nauchno-issledovatel'skij centr jekonomicheskij i social'nyh processov» v Juzhnom Federal'nom okruge, 2021: 212-216. (in Russ)
14. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N [et al.] Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-4431. (in Engl) doi: 10.1002/cncr.33100.
15. Chen C, Zhang Q, Yu W, Chang B, Le AD. Oral Mucositis: An Update on Innate Immunity and New Interventional Targets. *J Dent Res*. 2020;99(10):1122-1130. (in Engl) doi: 10.1177/0022034520925421.
16. Tsibulkin, V. N., Tsibulkin N. A. Mast cell as a multifunctional element of the immune system. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2017;2(49):4-11. (in Russ)
17. Pulito C, Cristaudo A, Porta C, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, Strano S. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):210. (in Engl) doi: 10.1186/s13046-020-01715-7.
18. Faustino-Rocha AI, Gama A, Neuparth MJ, Oliveira PA, Ferreira R, Ginja M. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters? *Anticancer Res*. 2017;37(3):1013-1021. (in Engl) doi:10.21873/anticancer.11411.
19. Welts J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest*. 2013; 123(8):3190-200. (in Engl) doi: 10.1172/JCI70212.
20. Shatokhina E. A., Logacheva N. S., Konova Z. V., Kuzmina L. A. Oral mucositis as a complication of antitumor therapy: modern concepts of pathogenesis, prevention and approaches to treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2023;(19):92-100. (in Russ)
21. Fujii N, Shomori K, Shiomi T, Nakabayashi M, Takeda C, Ryoko K, Ito H. Cancer-associated fibroblasts and CD163-positive macrophages in oral squamous cell carcinoma: their clinicopathological and prognostic significance. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(6):444-51. (in Engl) doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01127.x.
22. Moshurov I. P., Korotkikh N. V., Shishkina V. V., Semenov D. A. Development of a biomodel of radiation-induced oral mucositis and evaluation of the effectiveness of sodium deoxyribonucleate in the treatment of radiation mucositis. Centennial anniversary of the Voronezh oncology service: Collection of papers of the scientific and practical conference, Voronezh, December 12, 2024. Voronezh: Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. 2024;232-238. (in Russ)
23. Tyrsina E. G., Nikulitsky S. I. The role of the regulatory VEGF/VEGF-R1 system in tumor angiogenesis (literature review). *Oncogynecology*. 2015;(4):4-12. (in Russ)
24. Popykhova, E. B. The role of VEGF in the process of angiogenesis in health and pathology. *Traumatology, orthopedics and neurosurgery: interdisciplinary aspects: collection of scientific papers*. Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia Association of Vertebrologists of Russia. Saratov: OOO «Amirit». 2019;104-107. (in Russ)
25. Yartseva A. A., Stepanov A. V., Grebenyuk A. N. [et al.] The state of the oral microbiocenosis of experimental animals exposed to the combined effects of damaging factors of chemoradiotherapy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;1(45):105-109. (in Russ)
26. Avanesov A. M., Gvozdikova E. N., Nguyen Z. H. [et al.] Assessment of the quality of life of cancer patients as an indicator of the intensity of clinical manifestations and an indicator of the effectiveness of treatment of oral mucositis. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology*. 2020;(20):1-19. (in Russ)
27. Avanesov A.M. Clinical and organizational prerequisites for the occurrence of complications in the oral cavity in patients receiving radiation and chemoradiotherapy. *Head&Neck Russian Journal. Application. Collection of abstracts*. 2017;(2):94. (in Russ)
28. Semiglazova T. Yu., Belyak N. P., Vladimirova L. Yu. [et al.] Practical recommendations for the treatment and prevention of mucositis. *Malignant tumors*. 2021;(11):224-232. (in Russ) DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51)
29. Bernatsky A. S., Vagaytseva M. V., Demin E. V. [et al.] *Oncopsychology. A guide for oncologists and medical psychologists: a guide*. St. Petersburg: Questions of oncology. 2017:350. (in Russ)
30. Alymov Yu. V., Mudunov A. M., Aliyeva S. B. [et al.] The role of hyaluronic acid preparations in the prevention and treatment of radiation mucositis of the oral cavity and oropharynx. *Head and Neck Tumors*. 2019;(9):29-37. (in Russ) DOI 10.17650/2222-1468-2019-9-3-29-3
31. Dzherelei A. A., Romanenko I. G., Kryuchkov D. Yu. [et al.] Features of the course of oral mucositis in patients with a harmonious psychological reaction against the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa. *Crimean therapeutic journal*. 2022;(1):50-52. (in Russ)
32. Sedova E. S., Yusupov V. I., Vorobyova N. N. [et al.] Efficiency of low-intensity laser radiation for the prevention and treatment of radiation-induced mucositis of the oral cavity and pharynx. *Siberian journal of oncology*. 2018;(17):11-17. (in Russ)
33. Makedonova Yu. A., Mikhilchenko D. V., Afanasyeva O. Yu. [et al.] Methodology for the use of ozone therapy for the treatment of peri-implantation mucositis. *Medical alphabet*. 2021;(2):80-84. (in Russ) DOI 10.33667/2078-5631-2021-1-86-84
34. Degtyareva, M. I. New in the treatment of oral mucositis. *Modern technologies in medical education: Proceedings of the international scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Belarusian State Medical University, Minsk, November 01–05, 2021*. Minsk: BSMU. 2021;1170-1173. (in Russ)
35. Daraushe H. M., Gvozdikova E. N., Kandakova E. Yu. [et al.] Modern approaches to the treatment of chemotherapeutic oral mucositis. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology*. 2021;(21):50-71. (in Russ)
36. Avanesov A. M., Gvozdikova E. N. Prognostic factors determining the clinical course of oral mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. 2018;(22):22-28. (in Russ) DOI 10.22363/2313-0245-2018-22-1-22-28.
37. Villa A, Sonis ST. An update on pharmacotherapies in active development for the management of cancer regimen-associated oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(5):541-548. (in Engl) doi: 10.1080/14656566.2020.1718652.
38. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Zaid MA [et al.] NCCN Guidelines® Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(9):582-592. (in Engl) doi: 10.6004/jnccn.2024.0057
39. Avanesov A. M., Gvozdikova E. N., Tarasova T. V. [et al.] The Impact of the Quality of Individual Oral Hygiene on the Severity of Post-Radiation Mucositis in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oropharyngeal Region // *South-Russian Journal of Oncology*. 2020;1(2):6-12. (in Engl) DOI 10.37748/2687-0533-2020-1-2-1
40. Degtyareva M. I., Kazeko L. A., Kolyadich J. V. [et al.] Clinical course of oral mucositis during radiation therapy. *Healthcare (Minsk)*. 2022;1(898):48-55. (in Russ)

ЮБИЛЕЙ

ГЕННАДИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ МАКСИМОВ (85 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Г.Г. Максимов (29.03.1940, г. Уфа), токсиколог, доктор медицинских наук по специальности «Гигиена труда» (1990), профессор (1992), Заслуженный врач БАССР (1986), Отличник здравоохранения СССР (1980), врач высшей категории. Награжден бронзовой медалью ВДНХ СССР (1985), Золотым дипломом Академии наук о Земле (1998), знаками «Победителю социалистического соревнования» (1978), «Ударнику XI пятилетки СССР» (1983), награжден медалью «Ветеран труда» (1990).

Г.Г. Максимов в 1957 г. поступил на лечебный факультет БГМИ. Уже на первом курсе Г.Г. Максимов проявил интерес к исследовательской работе. На кафедре биологии освоил микроскопию препаратов и навыки работы с лабораторными животными. На последующих курсах одновременно с учебой занимался экспериментальными исследованиями на двух кафедрах. На кафедре фармакологии занимался изучением нейроплегического действия марьянника гребенчатого и ранозаживляющей активности зверобоя. На кафедре патологической физиологии изучал влияние трёх уровней гипотермии на выраженность анафилактического шока до и после введения разрешающей дозы антигена. В этих опытах впервые им была выявлена неадекватная гиперреакция организма на введение адреналина в качестве противошокового мероприятия на фоне гипотермии 23-24°C. Результаты этих исследований были отмечены Почётными дипломами I степени на студенческой конференции вузов Поволжья (г. Куйбышев, 1961) и на Всероссийской конференции молодых учёных по проблеме «Аллергия» (г. Москва, 1962). На каждой кафедре им был собран материал для диссертационной работы, он был включён в утверждённый МЗ РСФСР список 10 студентов с правом выбора аспирантуры, но судьба распорядилась иначе. Он участвовал в распределении по месту работы на общих основаниях.

В последующей трудовой деятельности профессора Г.Г. Максимова можно выделить три периода – врачебная практика, научная работа и преподавание в родной «alma mater». Перед распределением для обоснования выбора между хирургической и терапевтической практиками он в течение года работал медбратом в травматологическом отделении МСЧ № 13 и вместе с однокурсником на собаках проводил резекцию 2/3 желудка. В итоге было принято окончательное решение – терапевтический профиль. Выбор пал на работу заведующим единственной на тот период Аксёновской врачебной амбулаторией Альшеевского района БАССР на станции Аксёново. Статус врачебного участка: 21 населённый пункт, 11 школ, сельскохозяйственный техникум, туберкулёзный санаторий им. А.П. Чехова. Для оказания экстренной врачебной помощи приходилось добираться на всех видах наземного транспорта, включая даже товарные поезда. В этой работе пригодились знания народной медицины, полученные на кафедре фармакологии. Последующие два года Г.Г. Максимов работал главным врачом Кызыльской участковой больницы Альшеевского района со стационаром на 35 коек, физкабинетом, рентгенкабинетом и родильным отделением. За этот период больница по всем показателям стала лучшей среди 7 участковых больниц района, что послужило Райкому КПСС основанием выдвинуть доктора Г.Г. Максимова на должность главного врача района. Однако это время совпало с формированием токсикологической службы для решения важных проблем безопасности работников нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности в Башкирии. И тогда директор Уфимского НИИ гигиены и профзаболеваний МЗ РСФСР Г.М. Мухаметова, памятуя о увлечении Г.Г. Максимова научными исследованиями в студенческие годы и учитывая рекомендацию профессора Д.Н. Лазаревой, настояла на возвращении его в науку, и направила в целевую аспирантуру в Москву в НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР по специальности «Промышленная токсикология».

В 1966-1969 гг. Г.Г. Максимов – целевой аспирант отдела промышленной токсикологии НИИ гигиены труда и профзаболеваний, в 1969-1996 гг. – младший, старший, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории промышленной токсикологии, с 1984 по 1995 гг. – заме-

ститель директора по научной работе УфНИИ ГиПЗ (с 1992 г. УфНИИ Медицины труда и экологии человека).

Научная деятельность Г.Г. Максимова посвящена проблемам токсикологии, гигиены труда, профессиональной патологии и экологии. Теоретические и прикладные аспекты его научных интересов носят многоплановый характер: прогноз опасности токсикантов, кожная резорбция и комплексное действие ядов, экологическая токсикология. Диапазон внедрения научных разработок простирается от проблем крупного предприятия Башкирии до нефтехимического и энергетического комплексов России.

Профессор Г.Г. Максимов, опираясь на фундаментальные исследования в области токсиметрии, избирательности действия и токсикокинетики ядов (в промышленной токсикологии), научно обосновал критерии и количественную оценку избирательных свойств токсикантов. Разработанная им классификация химических веществ по избирательности действия легла в основу перечня веществ с различными специфическими свойствами (раздражающими, гонадотропными и др.), опубликованного Роспотребнадзором РФ. Кроме того, профессор Максимов Г.Г. предложил новые параметры токсиметрии, такие как порог однократного действия веществ по специфическим показателям и зона специфического действия. Эти разработки вошли в международное учебное пособие по профилактической токсикологии, изданное в 1984 году под эгидой ЮНЕП (программы ООН по окружающей среде). Кроме того, на этой основе была разработана оригинальная методология ускоренного обоснования гигиенических регламентов на допустимое содержание токсикантов в воздухе рабочей зоны; система прогноза опасности токсикантов, принятая на совместной научной сессии отделений профилактической медицины и медико-биологических наук Российской академии медицинских наук (решение №10-7/29 ОТ 07.06.1994); концепция о физической стадии детоксикации ядов, имеющая практическую значимость в клинической токсикологии при проведении детоксикационных мероприятий; концепция безопасного стажа работы в контрактной системе трудоустройства и новое научное направление в медицине труда – «прогностическая профилактика». Опубликованная в соавторстве с Красовским В.О. и Азнабаевой Ю.Г. в Германии монография «Прогноз безопасного стажа для работающих во вредных условиях труда» (Laplambert Academic Publishing, Saarbrucken, Deutschland. 2014. – 224 s.) удостоена Золотых медалей на отечественных и международных книжных выставках: V Московском международном салоне образования (2018), 31 Московской международной книжной выставке-ярмарке (2018), Международной книжной выставке Liber Barsezona (Испания, Барселона, 2018), Book Expo America (США, Нью-Йорк, 2019) и Сертификатом участника выставки Hong Kong Book Fair (Гонконг, КНР, 2019).

Исследования прикладного характера позволили разработать и внедрить: оригинальный способ моделирования зависимости «структура – действие ядов» сплайнами и на этой основе разработать систему поэтапного прогноза опасности токсикантов от стадии их компьютерного конструирования до внедрения в производство (утверждена МЗ СССР, 1985); систему токсико-гигиенического обеспечения безопасности работ в нефтяной промышленности (МЗ РСФСР, 1983); гигиенические регламенты на содержание 18 токсикантов в воздухе рабочей зоны; серию устройств и методов для изучения в эксперименте изолированного, комплексного и комбинированного действия ядов с целью оптимизации экспериментальных токсикологических исследований в области моделирования производственных условий; профилактические средства для пылеподавления на карьерах и укрепления грунтов при строительстве магистральных трубопроводов в условиях Западной Сибири (в соавторстве удостоены бронзовой медали ВДНХ СССР), а также исследовать особенность интермитирующего действия бензина БР-1 и хлористого метилена на организм работающих и обосновать методы контроля за безопасностью условий труда клейщиц на предприятиях РТИ; изучить биологическое действие новых термальных источников на курорте Янган-Тау; научно обосновать территориальные комплексные схемы охраны природы Западной Сибири, Оренбургского и Астраханского ТХК; обосновать первый регламент на безопасное производство окислителя ракетного топлива для космических полетов, а также на первые импортные и отечественные реагенты для нефтяной промышленности; установить причину и разработать рекомендации по предупреждению развития профессионального рака кожи на ОАО «Стеклолит»; исследовать канцерогенные свойства ряда растворителей, в том числе диметилсульфоксида, который в последующем Фармакологическим комитетом МЗ СССР был разрешен к применению в медицинской практике под названием «Димексид» в качестве универсального растворителя и транспортера лекарственных средств; апроби-

ровать эффективность применения антиоксиданта оксиметацил для профилактики интоксикаций в условиях химического производства (Уфа, ПО «Химпром», 1994 г.).

Большой вклад профессор Г.Г. Максимов внёс и в решение экологических проблем Башкортостана: участвовал в выполнении программы АН РБ по северо-востоку РБ, в работе комиссий по обоснованию закрытия ПО «Химпром» и переноса за пределы г. Уфы АО РТИ и цеха Витаминного завода по производству аскорбиновой кислоты, провёл оценку загрязнения почвы, плодов и овощей, выращенных в коллективных садах северной промышленной зоны г. Уфы, на основе которой Горсоветом г. Уфы было принято решение о переносе части садов в другие районы.

Реализовал порученное Председателем Чрезвычайной комиссии, созданной в г. Уфе в связи с фенольно-диоксиновой ситуацией, научное сопровождение комплекса всех мероприятий по эколого-гигиенической оценке реальной опасности и мер по ликвидации последствий загрязнения питьевой воды фенолом в результате несанкционированного сброса в р. Уфимка и попадания в южную водопроводную систему г. Уфы (1990). Подготовил рекомендации для населения по использованию питьевой воды.

В Республиканской программе «Диоксин» Г.Г. Максимов курировал важный раздел по оценке загрязнения диоксинами продуктов питания (молоко, мясо, колбасные изделия, овощи) и свежей рыбы, отловленной в разных участках р. Белой от г. Уфы до села Кушнаренково в местах сброса сточных вод.

Г.Г. Максимов создал Уфимскую школу промышленных токсикологов.

С 1995 г. Г.Г. Максимов по совместительству работал профессором кафедры скорой помощи и медицины катастроф, а с 1996 г. заведующим курсом клинической токсикологии и профболезней ИПО БГМУ, с 2005 по 2020 года заведовал курсом гигиены труда и профболезней ИДПО БГМУ. В течение 25 лет проводил очные и выездные циклы первичной специализации и повышения квалификации специалистов для Минздрава РБ, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РБ», Роспотребнадзора по РБ и сопредельных с РБ территорий Оренбургской и Челябинской областей и Татарстана.

Профессор Г.Г. Максимов автор более 550 научных трудов, в том числе 16 монографий, 8 изобретений и патентов, 18 рацпредложений отраслевого уровня (РСФСР), 18 гигиенических регламентов и 13 методических указаний союзного и российского уровня внедрения, 25 учебных пособий и редактор 20 сборников научных трудов и материалов научных конференций.

Под его руководством защищены 3 докторские и 9 кандидатских диссертаций. Многие из его учеников в настоящее время работают в БГМУ.

Общественное признание: член проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профпатологии» АМН СССР (1970-1995), член Правления Всесоюзного научного общества токсикологов (1980-1990), председатель секции «Токсикология сероорганических соединений» проблемной комиссии ГКНТ СССР «Научные основы химии серо-органических соединений» (1985-1990), член ученого медицинского совета Госкомитета санэпиднадзора РФ (1988-1995), заместитель председателя докторского диссертационного совета БГМУ (1998-2003), член ученого совета ИПО БГМУ (1996-2020). Как заведующий курсом гигиены труда и профболезней профессор Г.Г. Максимов в 2009 г. награжден дипломом БГМУ «Лучший заведующий курсом института последипломного образования», в 2010 г. награжден «Специальным дипломом» 11-го Всероссийского конкурса за лучшую методическую разработку по экологической проблематике и Почетной грамотой БГМУ за продолжительную безупречную работу. В 2014 г. за плодотворное сотрудничество в подготовке высококвалифицированных специалистов профпатологов и проведении на высоком уровне научно-практической конференции по организации и проведению медосмотров лиц, работающих во вредных условиях труда Г.Г. Максимов удостоен благодарственного письма ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора.

Башкирским региональным отделением Российского общества «Знание» и Ассоциацией историков медицины РБ его биография включена в серию «Жизнь замечательных людей Башкортостана» (издана брошюра, авторы В.Н. Павлов, А.У. Киньябулатов, 2020). Трудовая деятельность Г.Г. Максимова отмечена благодарностью МЗ РФ (1990) и МЗ РБ за добросовестную работу при оказании медицинской помощи жителям г. Сибая РБ (2019). Он дважды награжден Почётными грамотами администрации г. Уфы и Языковской ЦРБ РБ за многолетнюю плодотворную подготовку и повышение квалификации врачей по специальности «профпатология» (2020).

Имя Г.Г. Максимова внесено в энциклопедии «Учёные России», «Врачи России», «Учёные Башкортостана», «Врачи Башкортостана».

Выйдя на заслуженный отдых после 57-летней трудовой деятельности Геннадий Григорьевич издал с грифом УМО ВО РФ два учебных пособия «Промышленная токсикология» (2021) и «Основы количественной токсикологии» (2022). К 90-летию юбилею БГМУ (2022) профессор Г.Г. Максимов сформировал архив, содержащий сведения о 68 династиях преподавателей БГМУ. В 2024 г. им совместно с коллегами (Павлов В.Н., Азнабаева Ю.Г., Рахимкулов А.С.) была издана монография «Династии преподавателей Башкирского медицинского университета», посвящённая 9 династиям в 3-х и 59 династиям в 2-х поколениях. Общественная организация ветеранов г. Уфы наградила профессора Г.Г. Максимова Почётной грамотой за весомый вклад в развитие ветеранского движения, за воспитание молодёжи и активную гражданскую позицию (2023).

Профессор Г.Г. Максимов достойно исполняет свое призвание – "быть полезным людям во врачевании", внося значительный вклад в развитие медицины в Республике Башкортостан.

Искренне желаем Геннадию Григорьевичу крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов в творческой деятельности!

*Ректорат БГМУ,
Совет ветеранов БГМУ,
Редакция журнала «Медицинский вестник Башкортостана»,
Редакция газеты «Медик» БГМУ.*

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах с указанием автора, ответственного за переписку**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы; 12) references. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Для литературного обзора - не менее 50 источников. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например [3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.**

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Диаграммы в тексте должны быть представлены с возможностью корректировки параметров при необходимости в процессе верстки.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

✓ **Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.**

✓ **Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.**

✓ **В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.**

✓ **Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.**

✓ **На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.**

✓ **Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.**

✓ **С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>**

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 25.08.2025 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 14,42. Тираж 500 экз. Заказ № 50.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России