

Тихоокеанский Медицинский Журнал

2025, № 4

- ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ КЛЮЧЕВЫЕ ИММУНОЦИТЫ В АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- МОНИТОРИНГ ПИТАНИЯ И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАСЕЛЕНИЯ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ (2006-2025 ГГ.): РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
- НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
- ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНКСИОЛИТИКОВ СРЕДИ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ II ТИПА
- СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНЕРЦИОННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И ЭНДОТОСИНЕМИИ
- ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДА ФОЛИНА-ЧОКАЛЬТЕУ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ПОБЕГАХ БОЯРЫШНИКА ПЕРИСТОНАДРЕЗАННОГО (*CRATAEGUS PINNATIFIDA BUNGE*)

Тихоокеанский медицинский журнал

2025, № 4 (102)

Октябрь–декабрь 2025 г.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор *Шуматов В.Б.*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН

Зам. главного редактора *Маркелова Е.В.*, д-р мед. наук, проф., *Черток В.М.*, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор *Калиниченко С.Г.*, д-р мед. наук, проф.

Ответственный секретарь *Кабалык М.А.*, д-р мед. наук, доц.

Редакционная коллегия

Антоненко Ф.Ф., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)
Гельцер Б.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)
Гринштейн Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Красноярск)
Дюйзен И.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)
Ковтун О.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Екатеринбург)
Козлов В.К., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Хабаровск)
Козлов Р.С., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Смоленск)
Колосов В.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)
Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)
Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)
Невзорова В.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)
Обухова Т.М., д-р мед. наук, проф. (Омск)
Павлов В.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Уфа)
Пиголкин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)
Стоник В.А., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)
Транковская Л.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)
Чазова И.Е., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)
Черняк Б.А., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)
Шуматова Т.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Редакционный совет

Адрианов А.В., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)
Белевский А.С., д-р мед. наук, проф. (Москва)
Ботвинкин А.Д., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)
Горовой П.Г., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)
Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)
Кожеников В.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)
Лучанинова В.Н., д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)
Мареев В.Ю., д-р мед. наук, проф. (Москва)
Маркелова Е.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Перельман Ю.М., д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)
Полещиков А.В., д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)
Рыжавский Б.Я., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)
Хотимченко Ю.С., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)
Чумакова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Международный редакционный совет

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)
Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)
Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)
Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)
Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)
Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)
Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Издатель: Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» **18410**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций:
 ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (ГАУЗ «ККЦ СВМП»). Адрес: 690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора). Адрес: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1. Министерство здравоохранения Приморского края. Адрес: 690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2.

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала»
 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4.
 тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор *В.Б. Шуматов*

Зав. редакцией *Е.П. Каргалова*

Редактор *Е. Верниковская*

Верстальщик *Н.В. Зиновьева*

Корректор *Л.А. Зелексон*

Подписано в печать 11.12.2025

Дата выхода в свет 20.12.2025.

Печать офсетная. Формат 60×90/8.

Усл. печ. л. 13.

Заказ № 38181. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство "Триада":

пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь,

170034, Российская Федерация.

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmu.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, оформление макета, 2025

Pacific Medical Journal

2025, No. 4

October–December, 2025

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

Editor-in-chief *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS

Deputy editors-in-chief *Markelova E.V.*, MD, PhD, Prof., *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Kalinichenko S.G.*, MD, PhD, Prof.

Editorial secretary *Kabalyk M.A.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial board

Antonenko F.F., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Chazova I.E., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Chernyak B.A., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Dyuizen I.V., MD, PhD, AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Geltser B.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Grinshteyn Yu.I., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Kolosov V.P., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)

Kovtun O.P., MD, PhD, Acad. of RAS (Ekaterinburg, Russia)

Kozlov R.S., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

Kuchma V.R., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Marinkin I.O., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

Nevzorova V.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Obuhova T.M., MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

Pavlov V.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Ufa, Russia)

Pigolkin Yu.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Shumatova T.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Stegny K.V., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Stonik V.A., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Trankovskaya L.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Editorial council

Andrianov A.V., PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Belevsky A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Botvinkin A.D., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Chumakova G.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Davidovich I.M., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Gorovoy P.G., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Khotimchenko Yu.S., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Kozhevnikov V.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Luchaninova V.N., MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Mareev V.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Markelova E.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Perelman Yu.M., MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)

Polevshchikov A.V., PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Ryzhavsky B.Ya., MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

International editorial council

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Publisher: Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation; Phone: +7 (423) 242-97-78)

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha Str., Vladivostok, 690091, RF)
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, RF)
Ministry of Health of Primorsky Krai (2, 1st Morskaya Str., Vladivostok, 690007, RF)

Mass media registration certificate dated Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584
Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial address:

4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation
Phone: +7 (423) 245-56-49
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print December 12, 2025
Publication date December 20, 2025
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 38181.
Edition 1000 copies

Printed by Publishing House Triada, Ltd. 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.

Price Free

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgm.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgm.ru>

© Pacific Medical Journal, layout, 2025

Обзоры

- Зиновьев С.В., Шуматов В.Б., Плехова Н.Г.*
Структурная характеристика легких при экспериментальной инерционной черепно-мозговой травме и эндотоксинемии 5
- Коршунова О.В., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Аргисhev О.А., Стегний К.В., Петухова Ю.Ю., Загрудинова О.М.*
Неoadъювантная терапия рака молочной железы: эволюция практических рекомендаций 11
- Марчук М.В., Соболевская О.А., Раповка В.Г.*
Парапротезная инфекция искусственного аортального трансплантата: современное состояние проблемы 16
- Вильмс Е.А.*
Мониторинг питания и гигиеническое обоснование профилактики алиментарно-зависимых заболеваний населения Западной Сибири (2006–2025 гг.): результаты и перспективы 23
- Данилов В.В., Радько Д.А.*
Современное состояние проблемы отбора пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на оперативное лечение 30
- Кан И.В., Деревцова С.Н., Бакова Е.А.*
Цефалометрическое прогнозирование изменений мягких тканей лица как обязательный этап планирования при лечении зубочелюстных аномалий и деформаций (обзор литературы) 38

Оригинальные исследования

- Здор В.В., Маркелова Е.В., Борода А.В.*
Функциональная активность тучных клеток при экспериментальном тиреотоксикозе в клеточной культуре 44
- Добряков Е.Ю., Запорожец Т.С., Богданович Л.Н., Крыжановский С.П., Шварева Н.И.*
Клинико-функциональная значимость применения биологически активных веществ из эндемиков Дальнего Востока в комплексе с базовой терапией для коррекции метаболических нарушений у пожилых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени 50
- Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П.*
Раковые стволовые клетки при метастатическом поражении лимфатических узлов у пациентов с колоректальным раком 57
- Лазарянц О.Э., Федоров В.Н., Шетнев А.А., Сапегин А.В., Сулейманов С.Ш.*
Поиск потенциальных анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа 63
- Пасечник А.А., Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Шичалин О.О., Аргисhev О.А., Стегний К.В., Невожай В.И., Костив Е.П.*
К вопросу об острой токсичности графта волластонит/гидроксипатит 70
- Шапкина А.Н., Шмырева Е.С., Енаки О.Н., Козлова М.В.*
Предикторы хирургического лечения при инвагинации кишечника у детей 75
- Мечикова Г.Я., Матющенко Н.В., Слободенюк Е.В.*
Оптимизация метода Фолина – Чокальтеу для определения фенольных антиоксидантов в побегах боярышника перистонадрезанного (*Crataegus pinnatifida*) 79
- Москаленко А.С., Елисеева Е.В., Мокишина М.В., Невзорова В.А., Чеснокова О.В., Поддубный Е.А., Переломова О.В.*
Оценка эффективности и переносимости комплексной терапии лекарственно-ассоциированных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта 86

Reviews

- Zinoviev S.V., Shumatov V.B., Plekhova N.G.*
Structural characteristics of the lungs in experimental inertial traumatic brain injury and endotoxemia 5
- Korshunova O.V., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V., Argishev O.A., Stegny K.V., Petukhova Yu.Yu., Zagrudinova O.M.*
Neoadjuvant therapy for breast cancer: Evolution of practical guidelines 11
- Marchuk M.V., Sobolevskaya O.A., Rapovka V.G.*
Prosthetic aortic graft infection: A review of the current situation 16
- Vilms E.A.*
Nutrition monitoring and hygienic substantiation for prevention of alimentary-dependent diseases among Western Siberia population (2006–2025): Results and prospects 23
- Danilov V.V., Radko D.A.*
Current state of the problem of selecting patients with benign prostatic hyperplasia for surgical treatment 30
- Kan I.V., Derevtsova S.N., Bakova E.A.*
Cephalometric prediction of facial soft tissue changes as an essential stage in planning the treatment of dental anomalies and deformities (A literature review) 38

Original Researches

- Zdor V.V., Markelova E.V., Boroda A.V.*
Functional activity of mast cells in experimental thyrotoxicosis in cell culture 44
- Dobryakov E.Y., Zaporozhets T.S., Bogdanovich L.N., Kryzhanovsky S.P., Shvareva N.I.*
Clinical and functional significance of biologically active substances extracted from Far East endemic species in combination with basic therapy for metabolic disorders in elderly patients with non-alcoholic fatty liver disease 50
- Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P.*
Cancer stem cells in metastatic lymph nodes in patients with colorectal cancer 57
- Lazariants O.E., Fedorov V.N., Shetnev A.A., Sapegin A.V., Suleymanov S.Sh.*
Research into novel anxiolytics among selective carbonic anhydrase II inhibitors 63
- Pasechnik A.A., Apanasevich V.I., Papynov E.K., Shichalin O.O., Argishev O.A., Stegny K.V., Nevozhay V.I., Kostiv E.P.*
On the issue of acute toxicity of wollastonite/HAP graft 70
- Shapkina A.N., Shmireva E.S., Enaki O.N., Kozlova M.V.*
Predictors of surgical treatment in children with intussusception 75
- Mechikova G.Ya., Matyushchenko N.V., Slobodenyuk E.V.*
Optimization of the Folin–Ciocalteu method for measuring phenolic antioxidants in the shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge 79
- Moskalenko A.S., Eliseeva E.V., Mokshina M.V., Nevzorova V.A., Chesnokova O.V., Poddubnyi E.A., Perelomova O.V.*
Efficacy and tolerability assessment of complex therapy for drug-associated lesions of the upper gastrointestinal tract 86

Ванг Х., Гао Ш., Чен Ч., Жанг Ж., Жу Я., Хан С., Цай Ч.,
Хуанг Ж., Тинклер К.
Сравнение двух методов оценки боли
в клинической реабилитационной медицине..... 92

Наблюдения из практики

Павлуш Д.Г., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г., Павлуш Е.Н.
Клинический случай мукормикоза у пациентки
с полипозным риносинуситом..... 97

Wang Xiao-Jun, Gao Shan-Qu, Chen Chun-Lan, Zhang Jian-Fen,
Zhu Yan-Ning, Han Xin-Yi, Cai Zhi-Chon, Huang Jing-Han,
Carly Tinkler
The application of two pain assessment methods in clinical
rehabilitation medicine..... 92

Practice Observations

Pavlush D.G., Matveeva N.Yu., Kalinichenko S.G., Pavlush E.N.
Mucormycosis in a patient with polyposis rhinosinusitis:
A clinical case..... 97

УДК 616-01/09:616-001.34

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-5-10



Структурная характеристика легких при экспериментальной инерционной черепно-мозговой травме и эндотоксинемии

С.В. Зиновьев, В.Б. Шуматов, Н.Г. Плехова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель исследования: представить морфологическую характеристику легких при экспериментальной закрытой инерционной черепно-мозговой травме (ЧМТ) и эндотоксинемии. **Материалы и методы.** Для воспроизведения инерционной ЧМТ применяли установку с падением груза массой 200 г с высоты 1 м на теменную область головы крыс, эндотоксинемии имитировали путем внутримышечного многократного введения раствора пирогенала. Животных распределяли на следующие группы: 1-я – интактные крысы ($n = 12$); 2-я – животные после нанесения ЧМТ ($n = 12$); 3-я – трехкратное введение пирогенала без ЧМТ ($n = 12$); 4-я – трехкратное введение пирогенала сразу после нанесения ЧМТ ($n = 12$). На 6-й день от начала эксперимента извлекали легкие и проводили гистохимическое выявление катионов кальция при окрашивании ализариновым красным С и борной кислотой или по методу Косса, аргирофилию волокон выявляли по методу Фута, состояние тучных клеток оценивали с применением толuidного синего. С помощью иммуногистохимического метода выявляли экспрессию рецептора CD14, эндотелина 1. Проводили морфометрический анализ тканей легкого. **Результаты.** В легких травмированных животных при эндотоксинемии достоверно значимо увеличивалась толщина межальвеолярных перегородок и адвентициальных муфт дистальных ветвлений легочных артерий. Увеличивалась толщина внутренней и наружной эластических мембран бронхиальных артерий, аргирофильность волокон соединительной ткани, альвеол и дистальных воздухоносных путей четвертого порядка. Отмечалось снижение интенсивности спектральных характеристик флуоресценции эластических волокон соединительной ткани около сосудов и бронхов и уменьшалась толщина адвентициальной оболочки каудальных легочных вен и диаметр просвета внутрилегочных бронхов третьего и четвертого порядка. В периваскулярном пространстве и просвете бронхов увеличивалось количество эндотелин-1, CD14 позитивных и тучных клеток. **Заключение.** Исследование демонстрирует, что эндотоксинемия в острый период ЧМТ инициирует морфофункциональные признаки системного воспаления в легких.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, легкие, эндотоксинемия, острый респираторный дистресс-синдром

Поступила в редакцию: 20.11.2025. Получена после доработки: 01.12.25. Принята к публикации: 07.12.2025

Для цитирования: Зиновьев С.В., Шуматов В.Б., Плехова Н.Г. Структурная характеристика легких при экспериментальной инерционной черепно-мозговой травме и эндотоксинемии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-5-10

Для корреспонденции: Плехова Наталья Геннадьевна – заведующая междисциплинарным научно-исследовательским центром Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-8701-7213; тел.: +7 (423) 298-20-21; e-mail: plekhova.ng@tgmu.ru

Structural characteristics of the lungs in experimental inertial traumatic brain injury and endotoxemia

S.V. Zinoviev, V.B. Shumatov, N.G. Plekhova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To investigate the morphological characteristics of the lungs in experimental closed inertial traumatic brain injury (TBI) and endotoxemia. **Materials and methods.** Inertial TBI was reproduced using a setup in which a 200 g load was dropped from a height of 1 m onto the parietal region of the rat head. Endotoxemia was simulated by repeated intramuscular injections of pyrogenal solution. The animals were divided into the following groups: (1) intact rats ($n = 12$); (2) animals after TBI ($n = 12$); (3) triple injection of pyrogenal without TBI ($n = 12$); and (4) triple injection of pyrogenal immediately after TBI ($n = 12$). On day 6 from the onset of the experiment, the lungs were removed and histochemically detected for calcium cations using alizarin red C and boric acid staining or the Von Kossa method. Argyrophilic fiber was determined using Foot's method. The status of mast cells was assessed using toluidine blue. Immunohistochemistry was used to detect the expression of the CD14 receptor and endothelin 1. The lung tissue was subjected to morphometric analysis. **Results.** In the lungs of animals with simulated endotoxemia, a significant increase in the thickness of the interalveolar septa and adventitial cuffs of the distal branches of the pulmonary arteries was observed. The thickness of the internal and external elastic membranes of the bronchial arteries, as well as the argyrophilicity of connective tissue fibers, alveoli, and distal fourth-order airways, also increased. A decrease in the spectral fluorescence intensity of elastic fibers in connective tissue near vessels and bronchi was observed, as well as a decrease in the thickness of the adventitia of the caudal pulmonary veins and the lumen diameter of the third- and fourth-order intrapulmonary bronchi. Increased levels of endothelin-1, CD14-positive, and mast cells were observed in the perivascular space and bronchial lumen. **Conclusion.** The results obtained demonstrate that endotoxemia in the acute phase of TBI initiates morphofunctional signs of systemic inflammation in the lungs.

Keywords: traumatic brain injury, lungs, endotoxemia, acute respiratory distress syndrome

Received 20 November 2025; Revised 1 December 2025; Accepted 7 December 2025

For citation: Zinoviev S.V., Shumatov V.B., Plekhova N.G. Structural characteristics of the lungs in experimental inertial traumatic brain injury and endotoxemia. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-5-10

Corresponding author: Natalia G. Plekhova, Head of the Interdisciplinary Research Center of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-8701-7213; tel.: +7 (423) 298-20-21; e-mail: plekhova.ng@tgmu.ru

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) ведет к массивному выбросу катехоламинов и других медиаторов поврежденного мозга, которые инициируют каскад патологических процессов в ткани легких [1, 2]. Этот процесс характеризуется вазоконстрикцией и нарушением структуры эндотелия микрососудов [3]. Вследствие высокого давления и прямого токсического действия медиаторов воспаления повышается проницаемость капилляров легких. Интерстициальный отек и дисфункция сурфактанта вызывают ателектаз и нарушение газообмена, что клинически соответствует острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [4]. Структурным признаком ОРДС являются диффузные повреждения пневмоцитов I типа, образование уплотненных белковых масс и гиалиновых мембран, покрывающих стенку альвеолы изнутри [3]. Отмечаются внутриальвеолярные кровоизлияния и микротромбозы [5].

Наличие бактериального эндотоксина в крови (эндотоксинемия) является важным звеном в патогенезе повреждения легких при ЧМТ [6]. Основным источником эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) грамотрицательных бактерий представляет микрофлора кишечника. Катехоламиновый шторм вследствие ЧМТ вызывает резкий спазм сосудов кишечника, приводя к ишемии его слизистой оболочки [7, 8]. Повреждение мозга, особенно гипоталамуса или мозгового ствола, может напрямую через вагусные и симпатические пути нарушить моторику и кровоснабжение желудочно-кишечного тракта. ЧМТ запускает мощный общевоспалительный ответ в организме (выброс провоспалительных цитокинов), что также повреждает кишечный барьер, после чего часто наступает период угнетения иммунитета, что способствует транслокации бактерий и их продуктов [9–11]. В результате нарушается целостность слизистого барьера кишечника, развивается состояние повышенной кишечной проницаемости. Эндотоксин из просвета кишечника проникает в системный кровоток и запускает воспалительное поражение ткани легких [12]. Молекулярно-клеточные механизмы поражения легких при ЧМТ остаются невыясненными.

Цель исследования – представить морфологическую характеристику легких при экспериментальной закрытой инерционной ЧМТ и эндотоксинемии.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на половозрелых крысах-самцах Wistar (200–250 г) в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и рекомендациями

Директивы Европейского сообщества (86/609 Г.С.), дизайн исследования одобрен междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (№ 9 от 16.05.2022 г.). Потенциально болезненные вмешательства и эвтаназия животных осуществлялись при использовании комбинированного инъекционного наркоза: золетил 0,003 мг/г (Virbac, Франция), ксиланит 0,008 мг/г (ЗАО «НИТА-ФАРМ», Россия, г. Саратов). Для воспроизведения инерционной ЧМТ применяли установку с падением груза массой 200 г с высоты 1 м на теменную область головы животного [13]. Эндотоксинемию имитировали путем многократного внутримышечного многократного введения раствора пирогенала в дозе 33,3 мг/кг (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Исследование включало следующие группы: 1-я – интактные крысы, контроль ($n = 12$); 2-я – животные после нанесения ЧМТ ($n = 12$); 3-я – трехкратное введение (1, 3, 4-е сутки) пирогенала без ЧМТ ($n = 12$); 4-я – трехкратное введение пирогенала (1, 3, 4-е сутки) сразу после нанесения ЧМТ ($n = 12$). На 6-й день от начала эксперимента при общей анестезии у крыс извлекали легкие с фиксацией в этаноле 96° или в нейтральном формалине (Биовитрум-ООО) в течение 24 ч, обезвоживали, проводили дегидратацию в хлороформе и заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Для иммуногистохимического выявления рецептора CD14, эндотелина-1 и проколлагена I-го типа (P1NP) использовали первичные антитела к антигенам крыс и мышей (Elabscience КНР), комплексы антиген – антитело выявляли DAB методом с помощью вторичных антител (Elabscience КНР). Срезы дополнительно подкрашивали гематоксилином Майера (Биовитрум-ООО). Гистохимическое выявление катионов кальция проводилось путем окрашивания насыщенным спиртовым раствором ализарина красного С и борной кислотой или по методу Косса (Биовитрум-ООО) [13]. Аргирофильные волокна в тканях легкого, выявленные по методу Фута изучали с помощью набора для импрегнации серебром (Биовитрум-ООО). Толщину межальвеолярных перегородок и периваскулярных муфт артерий оценивали с помощью программных пакетов для морфометрического анализа клеток CellSens и NISElements (Olympus, Nikon, Япония).

Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 12 (Stat Soft, Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft Office 2016). Нормальность распределения полученных результатов проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены как значение среднего и его стандартного отклонения ($m \pm s$). Для оценки достоверности различий при сравнении двух групп переменных

Таблица 1

Морфометрические параметры паренхимы левого легкого крыс

Параметр	Группы животных			
	Контроль	ЧМТ	Эндотоксинемия	ЧМТ и эндотоксинемия
Толщина межальвеолярной перегородки, мкм	6,6 ± 0,3	7,2 ± 0,5	7,5 ± 0,4	10,7 ± 0,9*
Толщина аргирофильных волокон, мкм	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,12	2,1 ± 0,3*
Аргирофильные волокна, опт. пл., пиксель	0,9 ± 0,038	1,2 ± 0,06	1,1 ± 0,05	1,3 ± 0,06*
Толщина волокон стромы ацинуса, мкм	1,7 ± 0,04	1,7 ± 0,04	1,7 ± 0,05	2,1 ± 0,06*
Интенсивность свечения волокон стромы ацинуса, пиксель	19,3 ± 0,7	18,3 ± 0,5	18,2 ± 0,7	16,8 ± 0,5*
Количество ализарин-позитивных клеток	0,2 ± 0,05	0,8 ± 0,04*	0,5 ± 0,03*	1,2 ± 0,06*
Диаметр просвета артериол, мкм	21,1 ± 0,6	20,2 ± 0,8	19,7 ± 0,4	18,5 ± 0,6
Толщина внутренней и средней оболочки стенки артериолы, мкм	20,8 ± 0,6	19,8 ± 0,4	20 ± 0,45	18,5 ± 0,4
Толщина адвентиция артерии, мкм	23,3 ± 0,2	24,2 ± 0,4	12,1 ± 0,3*	32,7 ± 0,6*
Кол-во клеток в периваскулярном пространстве	10,8 ± 1,0	12,0 ± 0,9	11,9 ± 0,9	18,5 ± 1,6

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма; * – достоверность различий между показателями для интактных и экспериментальных групп животных значима при $p < 0,05$.

использовали *t*-критерий Стьюдента. Показатели считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В легких травмированных животных при эндотоксинемии по сравнению с органомерметрическими характеристиками этого органа крыс других групп установлено

достоверное изменение морфометрических показателей кровеносных сосудов и альвеол, что указывает на преобразование функций интерстиция легкого. Так, значимо увеличивалась толщина межальвеолярных перегородок и адвентициальных муфт дистальных ветвлений легочных артерий, что указывало на отек межучной ткани (табл. 1). Снижалось число и эластичность бронхиальных артерий, на что указывало

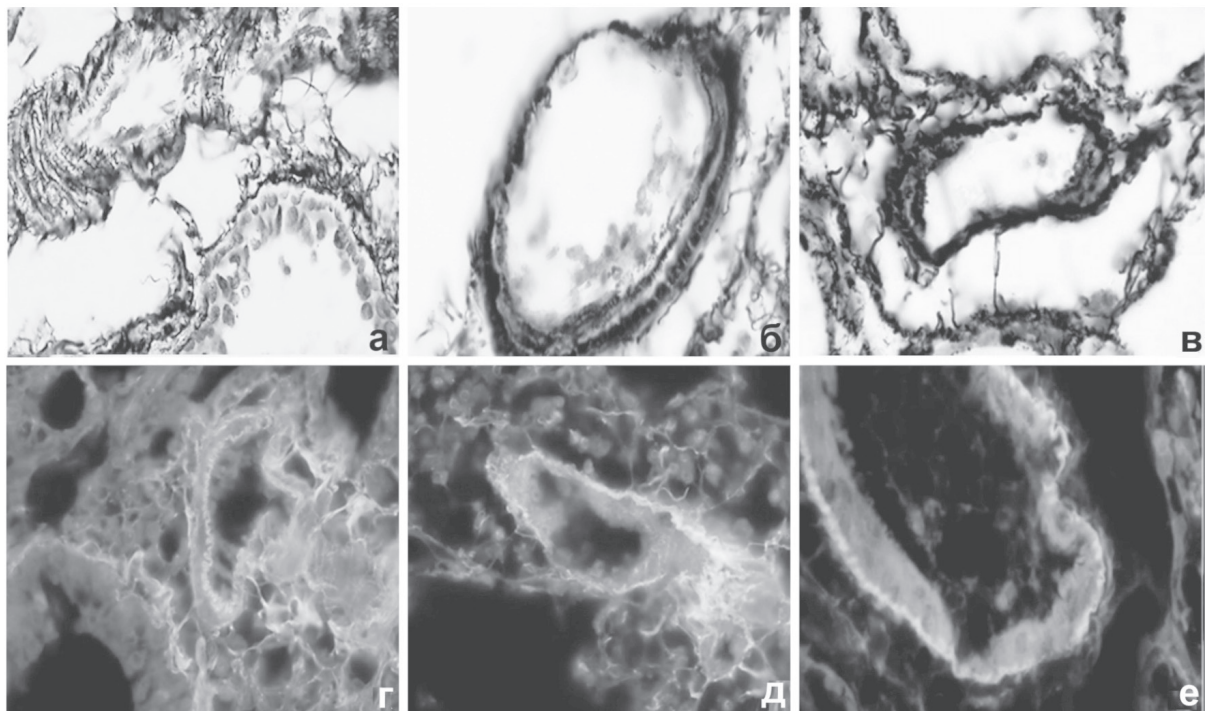


Рис. 1. Эластическая мембрана дистальной артерии левого легкого: а, г – травмированной крысы; б, д – при эндотоксинемии; в, е – сочетание ЧМТ и эндотоксинемии; а, б, в – аргирофилия, окраска по Футуру; г, д, е – флуоресценция, окраска АКС и БК; а, б, в, е – ув. 600; г, д – ув. 400.

увеличение толщины внутренней и наружной эластических мембран, при импрегнации серебром по Футу обнаруживалось повышение плотности аргирофильных волокон соединительной ткани (рис. 1 а, б, в). Достоверное снижение интенсивности и спектральных характеристик флуоресценции эластических мембран артерий также было отмечено в легких этих животных (рис. 1 г, д, е). При сочетании ЧМТ и эндотоксинемии в адвентициальной оболочке вокруг сосудов формировались обширные периваскулярные пространства, где визуализировались CD14 и эндотелин-1 позитивные лейкоциты и тучные клетки в различной степени дегрануляции, что указывало на существенное значение этой структуры в качестве места локализации периваскулярного инфильтрата (табл. 2, рис. 2). Уменьшалась толщина адвентициальной оболочки каудальных вен в области контакта с паренхимой легких, опосредованного соединительной тканью с существенным изменением мышечной и соединительной тканей среднего и внешнего слоев их стенки.

У травмированных крыс при эндотоксинемии в легком достоверно изменялись морфометрические показатели дистальных воздухоносных путей четвертого порядка по сравнению с таковыми для интактных крыс (табл. 3). Обнаружено уменьшение диаметра просвета бронхов третьего и четвертого порядка и выявлены особенности строения расположения в слизистой оболочке эластических и ретикулярных волокон соединительной ткани, что указывало на изменение механизма регуляции тонуса бронхов, причем в бронхиальном

секрете отмечались CD14 и эндотелин-1 позитивные клетки (табл. 2).

При спектральной оценке флуоресценции установлено достоверное снижение свечения волокон соединительной ткани стенки дистальных бронхов четвертого порядка (табл. 2). В бронхиальном эпителии обнаруживалась аргирофилия ядрышек эпителиоцитов и сдвиг ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра, что свидетельствовало о снижении степени дифференцировки клеток и наличии их пролиферативной активности. В просвете бронхов второго, третьего и четвертого порядка увеличивалось содержание бронхиального секрета и лейкоцитов с аргентофинными ядрами и ядрышками, а также эндотелин-1 и CD14 позитивных клеток. Обнаружена частичная обтурация (25–50%) бокаловидных и эндотелин-1 и CD14 позитивных клеток в просвет дистальных бронхов.

Обсуждение полученных результатов

Повреждение мозга при ЧМТ приводит к морфофункциональному поражению легких через нейрогенные механизмы, а развившаяся дыхательная недостаточность и гипоксия, в свою очередь, усугубляют деформацию головного мозга. Эндотоксинемия является критически важным «вторым ударом» после первоначального нейрогенного повреждения [6, 9]. Использованная нами модель сочетания ЧМТ эндотоксинемией позволила обнаружить маркеры, характеризующие наличие системного воспаления

Таблица 2

Параметры морфометрического анализа тучных клеток диафрагмального отдела левого легкого крыс

Параметр	Группы животных			
	Интактные животные	ЧМТ	Эндотоксинемия	Сочетание ЧМТ и эндотоксинемии
Периваскулярное пространство бронхиальных артерий				
Количество клеток на 400 мкм ²	0,2 ± 0,03	0,4 ± 0,04*	0,2 ± 0,044	0,5 ± 0,06*
Неактивные клетки, %	19,1 ± 2,3	30,4 ± 4,1	20,7 ± 2,5	41,5 ± 5,3*
Слабо дегранулированные, %	32,9 ± 3,5	25,2 ± 2,3	31,9 ± 3,2	19,2 ± 2,1*
Умеренная дегрануляция, %	32,94 ± 3,5	29,4 ± 1,4	31 ± 4,4	27,9 ± 1,7*
Высокая дегрануляция, %	15 ± 5,05	15 ± 2,13	16,4 ± 6,1	11,49 ± 2,2*
Индекс дегрануляции, усл. ед.	1,4 ± 0,06	1,3 ± 0,05	1,4 ± 0,07	1,1 ± 0,04*
Цитоплазма клеток, опт. пл., тыс. пиксель	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,8 ± 0,1*
Каудальная долевая вена				
Неактивные клетки, %	21,3 ± 3,8	30,9 ± 2,4	26,2 ± 3,3	23,1 ± 4,4*
Слабо дегранулированные, %	33,1 ± 2,9	28,5 ± 3,8	29,3 ± 3,4	32,6 ± 3,4
Умеренная дегрануляция, %	32,6 ± 4,3	26,8 ± 2,9	30,3 ± 2,9	29,2 ± 3,5*
Высокая дегрануляция, %	13,0 ± 4,8	13,8 ± 3,8	14,2 ± 3,6	15,1 ± 3,6*
Индекс дегрануляции, усл. ед.	1,4 ± 0,62	1,2 ± 0,9	1,3 ± 0,7	1,4 ± 0,84
Цитоплазма клеток, опт. пл., тыс. пиксель	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,9	1,3 ± 0,2	0,8 ± 0,1*

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма; * – достоверность различий между показателями для интактных и экспериментальных групп животных значима при $p < 0,05$.

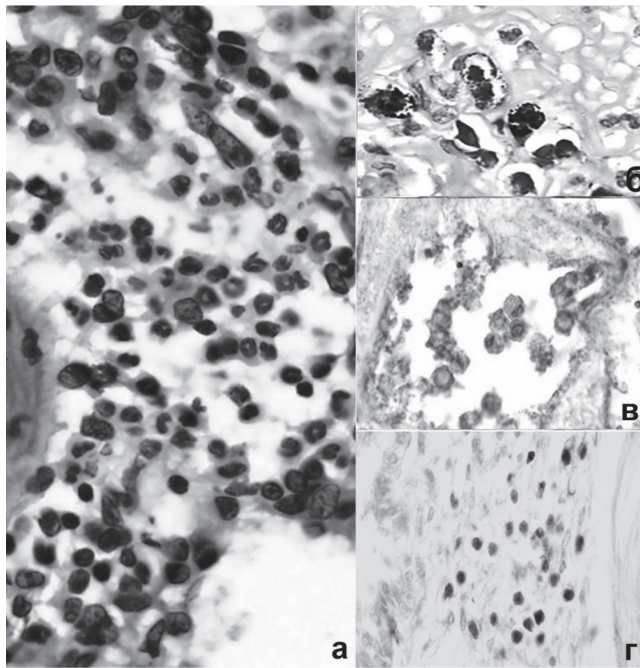


Рис. 2. Скопления тучных клеток (а, б) и CD14 позитивных сегментоядерных лейкоцитов, макрофагов (в, г) в периваскулярном пространстве дистальной артерии диафрагмального отдела левого легкого травмированной крысы при эндотоксинеми; а, б — толудиновый синий, в, г — иммуногистохимический метод; а — ув. 800; б, в — ув. 1000; г — ув. 600.

при остром течении процесса. К ним относятся: уменьшение диаметра просвета внутрилегочных артерий дистальных отделов и дыхательных путей, скопление и миграция CD14 позитивных макрофагов в просвет бронхов, стенку ацинуса легкого и периваскулярном пространстве, изменение размеров и формы клеток бронхиального эпителия, увеличение количества и соотношения морфотипов тучных клеток в бронхиальных артериях, паренхиме, висцеральной плевре, адвентициальной и средней оболочках каудальной легочной вены. Эндотоксинеми на фоне ЧМТ в острый период переводит локальное нейрогенное воспаление в легкиx в разряд системного. Структурные изменения артерий, которые сопровождалась уменьшением диаметра, увеличением толщины внутренней и наружной эластических мембран при высокой аргирофилии последних, свидетельствовали о наличии защитных противоотечных реакций кровеносных сосудов, которые синергичны рефлексу Китаева [14].

Перечисленные маркеры однозначно указывают на развитие острого диффузного альвеолярного повреждения и тяжелого воспалительного процесса в легкиx, что является ключевым звеном в патогенезе ОРДС. Понимание роли эндотоксинемии кардинально меняет подход к ведению пациентов с ЧМТ, для которых необходимы совершенно новые подходы к терапии. Например, в качестве мер профилактики необходимо раннее начало нутритивной поддержки

Таблица 3

Морфометрические параметры бронхов диафрагмального отдела левого легкого крысы

Параметр	Группы животных			
	Интактные животные	ЧМТ	Эндотоксинемиа	Сочетание ЧМТ и эндотоксинемии
Размер ядер клеток Клара, мкм	9,30 ± 0,5	9,1 ± 0,6	8,7 ± 0,3	7,2 ± 0,3*
Размер клеток Клара, мкм	23,0 ± 1,01	22,0 ± 1,29	21,0 ± 2,1	18,3 ± 1,0*
Размер ядер клеток кубического эпителия, мкм	8,71 ± 0,3	8,2 ± 0,5	8,3 ± 0,3	7,4 ± 0,3*
Размер клеток нереснитчатого кубического эпителия, мкм	17,6 ± 0,5	17,2 ± 0,4	16,6 ± 0,4*	13,39 ± 0,7*
Кол-во аргирофильных клеток в бронхиальном секрете, %	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	15 ± 2,1*
Диаметр бронхов третьего порядка, мкм	280,3 ± 8,2	265,6 ± 10,4	270,2 ± 9,8	238,5 ± 8,6*
Диаметр бронхов четвертого порядка, мкм	275,2 ± 7,9	263,7 ± 5,7	282,9 ± 11,6*	234,6 ± 8,3*
Толщина аргирофильного базального слоя стенки, мкм	3,99 ± 0,5	4,44 ± 0,6	4,75 ± 0,5	7,63 ± 0,4*
Толщина аргирофильных волокон, мкм	1,26 ± 0,1	1,33 ± 0,1	1,47 ± 0,1	2,03 ± 0,3*
Кол-во клеток в бронхиальном секрете	5,4 ± 0,68	6,6 ± 0,7	7,2 ± 0,9	11,3 ± 0,8*
Кол-во CD14 позитивных клеток в бронхиальном секрете	0,67 ± 0,012	0,63 ± 0,01	0,69 ± 0,01	0,73 ± 0,02
Кол-во эндотелин-1 позитивных клеток в бронхиальном секрете	0,397 ± 0,01	0,4 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,482 ± 0,01
Аргирофильные волокна стенки, опт. пл., пиксель	1,028 ± 0,05	1,16 ± 0,06	1,11 ± 0,05	1,503 ± 0,1*
Эластические волокна стенки, опт. пл., пиксель	0,74 ± 0,05	0,8 ± 0,06	0,79 ± 0,07	0,998 ± 0,07*
Флуоресценция волокон стенки, опт. пл., пиксель	28,225 ± 1,9	26,24 ± 1,3	27,19 ± 1,8	18,2 ± 1,8
Время выцветания автофлуоресценции, сек.	40,3 ± 0,9	35,7 ± 0,7	37,6 ± 0,6	25,6 ± 0,8*

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма; * – достоверность различий между показателями для интактных и экспериментальных групп животных значима при $p < 0,05$.

в виде энтерального питания для поддержки целостности кишечного барьера и предотвращения атрофии слизистой оболочки [14]. Так, для лечения пациентов применяют невсасывающиеся антибиотики и антисептики для подавления грамотрицательной флоры в кишечнике, что снижает уровень эндотоксинемии, то есть методы селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта с коррекцией дисбиоза [8, 9]. Смешанное, нейрогенное и септическое повреждение легких требует более тщательного контроля за инфекциями и, возможно, иного подхода к иммуномодуляции и мониторинга функций кишечника.

Заключение

В острый период развития ЧМТ эндотоксинемия индуцирует механизмы системного воспаления в ткани легких и является значимым патогенетическим фактором посттравматического синдрома.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЗСВ, ВБШ, НГП

Сбор и обработка материала, в том числе статистическая, – ЗСВ

Написание текста – НГП

Литература / References

1. Chacon-Aponte AA, Duran-Vargas EA, Arevalo-Carrillo JA, et al. Brain-lung interaction: a vicious cycle in traumatic brain injury. *Acute Crit Care*. 2022;37(1):35–44. doi: 10.4266/ac.2021.01193
2. Ziaka M, Exadaktylos A. Brain-lung interactions and mechanical ventilation in patients with isolated brain injury. *Crit Care*. 2021;25(1):358. doi: 10.1186/s13054-021-03778-0
3. Li B, Lin W, Hu R, et al. Crosstalk between lung and extrapulmonary organs in sepsis-related acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2025;15(1):97. doi: 10.1186/s13613-025-01513-4
4. Fan TH, Huang M, Gedansky A, et al. Prevalence and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lung*. 2021;199(6):603–10. doi: 10.1007/s00408-021-00491-1
5. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(1):31–9. doi: 10.1055/s-0039-1683996
6. You X, Niu L, Fu J, Ge S, Shi J, Zhang Y, Zhuang P. Bidirectional regulation of the brain-gut-microbiota axis following traumatic brain injury. *Neural regeneration research*. 2025;20(8):2153–68. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00088
7. Hanscom M, Loane DJ, Shea-Donohue T. Brain-gut axis dysfunction in the pathogenesis of traumatic brain injury. *J Clin Invest*. 2021;131(12):e143777. doi: 10.1172/JCI143777
8. Lin D, Howard A, Raihane AS, Di Napoli M, Caceres E, Ortiz M, Davis J, Abdelrahman AN, Divani AA. Traumatic brain injury and gut microbiome: the role of the gut-brain axis in neurodegenerative processes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2025;25(1):23. doi: 10.1007/s11910-025-01410-0
9. Medel-Matus JS, Lagishetty V, Santana-Gomez C, et al. Susceptibility to epilepsy after traumatic brain injury is associated with preexistent gut microbiome profile. *Epilepsia*. 2022;63(7):1835–48. doi: 10.1111/epi.17248
10. Du Q, Li Q, Liao G, et al. Emerging trends and focus of research on the relationship between traumatic brain injury and gut microbiota: a visualized study. *Front Microbiol*. 2023;14:1278438. doi: 10.3389/fmicb.2023.1278438
11. Lin Y, Hou C, Wang C, et al. Research progress on digestive disorders following traumatic brain injury. *Front Immunol*. 2024;15:1524495. doi: 10.3389/fimmu.2024.1524495
12. Ziaka M, Exadaktylos A. Brain-lung interactions and mechanical ventilation in patients with isolated brain injury. *Crit Care*. 2021;25(1):358. doi: 10.1186/s13054-021-03778-0
13. Зиновьев С.В., Плехова Н.Г. Антрахиноны в гистохимии биологических структур. Владивосток, Медицина ДВ, 2024. [Zinoviev SV, Plekhova NG. Anthraquinones in the histochemistry of biological structures. Vladivostok, Medicine DV, 2024. (In Russ.)].
14. Fijan S, Šmigoc T. Overview of the efficacy of using probiotics for neurosurgical and potential neurosurgical patients. *Microorganisms*. 2024;12(7):1361. doi: 10.3390/microorganisms12071361

УДК 616-006.04:615.277.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-11-15



Неoadъювантная терапия рака молочной железы: эволюция практических рекомендаций

О.В. Коршунова¹, В.И. Апанасевич^{1,2}, Е.В. Елисеева¹, О.А. Аргишев², К.В. Стегний²,
Ю.Ю. Петухова², О.М. Загрудинова²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

В аналитическом обзоре, приводимом в статье, посвященной неoadъювантной терапии рака молочной железы, констатируется изменение парадигмы лечения за последние десять лет. Это связано с появлением новых знаний о характере заболевания и возможностях улучшения результатов лечения. Неoadъювантная терапия рака молочной железы за исследуемый период эволюционировала от стандартных схем до дозоуплотненных режимов, а при лечении HER2-позитивных опухолей – к двойной блокаде (трастузумаб/пертузумаб).

Ключевые слова: неoadъювантная лекарственная терапия, рак молочной железы, практические рекомендации

Поступила в редакцию: 07.10.2025. Получена после доработки: 10.12.25. Принята к публикации: 18.12.25

Для цитирования: Коршунова О.В., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Аргишев О.А., Стегний К.В., Петухова Ю.Ю., Загрудинова О.М. Неoadъювантная терапия рака молочной железы: эволюция практических рекомендаций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:11–15. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-11-15

Для корреспонденции: Коршунова Оксана Вадимовна – канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Тихоокеанского медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-3533-8506; тел.: +7 (908) 448-91-13; e-mail: farmaoks@yandex.ru

Neoadjuvant therapy for breast cancer: Evolution of practical guidelines

O.V. Korshunova¹, V.I. Apanasevich^{1,2}, E.V. Eliseeva¹, O.A. Argishev², K.V. Stegnyy², Yu.Yu. Petukhova²,
O.M. Zagrudinova²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia

The article provides an analytical review of neoadjuvant therapy for breast cancer, observing a paradigm shift in treatment over the past decade. This shift is due to emerging knowledge about the nature of the disease and opportunities to achieve better treatment outcomes. During the period under review, neoadjuvant therapy for breast cancer has evolved from standard regimens to dose-dense regimens, and to dual blockade (trastuzumab/pertuzumab) in the treatment of HER2-positive tumors.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, practical guidelines

Received 7 October 2025; Revised 10 December 2025; Accepted 18 December 2025

For citation: Korshunova O.V., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V., Argishev O.A., Stegnyy K.V., Petukhova Yu.Yu., Zagrudinova O.M. Neoadjuvant therapy for breast cancer: Evolution of practical guidelines. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:11–15. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-11-15

Corresponding author: Oksana V. Korshunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0003-3533-8506; tel.: +7 (908) 448-91-13; e-mail: farmaoks@yandex.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным заболеванием, требующим различного терапевтического и хирургического лечения. Согласно биологическим характеристикам различают гормоночувствительный рецепторпродуцирующий РМЖ, опухоли с гиперэкспрессией белка HER2 и трижды негативные опухоли, отрицательные как по содержанию рецепторов стероидных гормонов, так и по экспрессии HER2. Эти характеристики опухоли в определенной степени соответствуют суррогатным молекулярно-биологическим подтипам РМЖ, определяемым по профилю экспрессии генов (люминальный А и В, HER2-позитивный, трижды негативный типы) [1, 2].

В 1970-х годах с целью сокращения объема поражения местнораспространенной неоперабельной опухоли и возможности последующего хирургического лечения была введена неoadъювантная лекарственная терапия (НаХТ), что особенно важно в контексте распространения метастатического поражения. В настоящее время в рамках отечественных и международных практических рекомендаций лечение местнораспространенного РМЖ необходимо начинать с НаХТ.

При проведении НаХТ появляется возможность в клинических условиях оценить ее эффективность и, соответственно, при отсутствии ответа опухоли на проводимую терапию применить альтернативные

схемы. Исследования последних лет свидетельствуют, что ответ на НаХТ в значительной степени определяется биологическими характеристиками опухоли и обеспечивает более высокую безрецидивную выживаемость у пациентов с полной морфологической регрессией опухоли, особенно у лиц моложе 49 лет [3, 4]. Доказано, что НаХТ позволяет перевести в операбельное состояние до 90% больных и обеспечивает выраженный клинический эффект у 60–90% и полный патоморфологический ответ – у 12–45% больных [5].

После постановки диагноза наиболее значимыми аспектами, определяющими необходимость НаХТ, становятся размеры опухоли, степень распространения заболевания, наличие метастазов в отдаленных органах, биологический тип опухоли.

В настоящее время показания для НаХТ при РМЖ на его ранней стадии изменились и стали включать более широкий спектр пациентов [6]. НаХТ показана при доказанном инвазивном первично операбельном РМЖ стадий T0–1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0 с тройным негативным или HER2-позитивным фенотипом. В отдельных случаях НаХТ может быть рассмотрена у больных первично операбельным люминальным В HER2-негативным РМЖ высокого риска (G3, высокий Ki67) при наличии четких показаний к проведению химиотерапии (ХТ) данного объема [7].

НаХТ первично операбельного РМЖ позволяет выполнить органосохраняющую операцию и/или улучшить косметический эффект; оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования (с выполнением хирургического лечения); оценить выраженность патоморфологического ответа и индивидуализировать постнеоадьювантную терапию.

НаХТ также позволяет провести раннюю индивидуальную оценку эффективности выбранной системной терапии [8].

Основные принципы НаХТ:

- все рекомендуемые курсы химиотерапии следует проводить до операции в полных дозах с соблюдением заданных интервалов, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии;
- если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы химиотерапии, то недостающие курсы необходимо провести после операции; на 6–8-й неделе проведения НаХТ целесообразно оценить промежуточный эффект лечения с целью исключения возможного прогрессирования;
- после завершения НаХТ при отсутствии клинических признаков прогрессирования болезни оценку эффекта производят с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения [9].

Несмотря на то что НаХТ применяют более 50 лет, все еще не определены идеальные препараты и режимы

химиотерапии, хотя схемы терапии, включающие антрациклины и таксаны, у 65–70% больных приводят к ответу опухоли на лечение. Нами был проведен анализ назначения схем НаХТ при РМЖ с 2013 по 2023 г. практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии [10]. Рекомендуемые Российским обществом клинической онкологии схемы лечения НаХТ HER2-негативного РМЖ приведены в таблице 1.

Основу химиотерапии HER2-негативного РМЖ составляют схемы, содержащие антрациклины и таксаны.

Как следует из данных в таблице 1, в 2013 году химиотерапия HER2-негативного РМЖ была представлена схемами: FAC, CAF, AC×4, CMF и DC. Режимы CMF и DC применялись у ослабленных больных или назначались пациентам, которым химиотерапия антрациклинами была противопоказана. С 2015 года и по настоящее время схемы FAC, CAF в клинической онкологии не применяются, а схема CMF была исключена в 2020 году из практических рекомендаций по лекарственному лечению РМЖ. Качественный и количественный состав схем НаХТ зависит от вида РМЖ.

С 2016 года в схемы AC×4→P×4, AC×4→P×12, AC×4→D×4 введен карбоплатин, так как появились исследования, убедительно доказывающие целесообразность добавления карбоплатина к стандартным комбинациям антрациклинов и паклитаксела при проведении предоперационной химиотерапии тройного негативного раннего РМЖ [11].

В это же время появлялись схемы, в которых уменьшалась доза лекарственного препарата и/или увеличивалась частота введения, а интервалы между сеансами химиотерапии составляли 1, 2 или 3 недели в отличие от режимов, прописанных в стандартных протоколах. С 2019 года наряду с классическими схемами (AC×4→P×4, AC×4→D×4, AC×4→(P(12)+карбо(4)) было рекомендовано применять схемы: ddAC×4→ddP×4, ddAC×4→P×12, ddAC×4→(P(12)+карбо(4))×12(AUC6→1:3, ddAC×4→(D+карбо)×4(AUC6→1:3 нед), ddAC×4→(P+карбо)×12(AUC2→ежен). Впоследствии такие режимы стали называть dose-dense (дозоуплотненные) режимы химиотерапии. Целью применения данных схем было повышение частоты полных патоморфологических ответов, снижение риска смерти и прогрессирования, улучшение 10-летней общей выживаемости пациентов [12].

Рекомендуемые Российским обществом клинической онкологии схемы лечения НаХТ HER2-позитивного РМЖ приведены в таблице 2.

Основу химиотерапии HER2-позитивного РМЖ с 2013 г. по настоящее время составляют схемы, содержащие антрациклины и таксаны в комбинации с трастузумабом и пертузумабом, которые стали применять с 2016 года.

При использовании режимов для лечения HER2-позитивного РМЖ использовавшиеся схемы (P+трастузумаб)×12 в 2017 г. и AC×4→(P+карбоплатин AUC6+трастузумаб)×4 были исключены

Таблица 1

Рекомендуемые схемы НаХТ HER2-негативного РМЖ

№ п/п	Схема	Годы										
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
HER2-негативный РМЖ												
1	FAC	+	+									
2	CAF	+	+									
3	AC×4	+	+	+	+	+						
4	CMF	+	+	+	+	+		+	+	+		
5	DC	+	+	+	+	+						
6	AC×4 → P×4			+	+	+	+	+				
7	AC×4 → D×4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	AC×4 → P×12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	AC×4 → (P + карбо) × 4				+	+	+	+	+	+	+	+
10	ddAC×4 → ddP × 4							+	+	+	+	+
11	ddAC×4 → P×12							+	+	+	+	+
12	AC × 4 → (P + карбо) × 12				+	+	+	+			+	+
13	AC × 4 → (D + карбо) × 4				+	+	+	+				

Примечание: А – доксорубин, С – циклофосфан, Р – паклитаксел, F – 5-фторурацил, D – доцетаксел, М – метотрексат, карбо – карбоплатин АUC.

Таблица 2

Рекомендуемые схемы НаХТ HER2-позитивного РМЖ

№ п/п	Схема	Годы										
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
HER2-позитивного РМЖ												
1	DCH×6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	AC × 4 → (D + трастузумаб) × 4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	AC × 4 → (P + трастузумаб) × 12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	ddAC × 4 → (P + трастузумаб) × 12							+	+	+	+	+
5	ddAC × dd4 → (P(4) + трастузумаб(4)) × 4							+	+	+	+	+
6	AC × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4					+	+	+	+	+	+	+
7	(DCH + пертузумаб)×6				+	+	+	+	+	+	+	+
8	AC × 4 → (P + трастузумаб) × 4			+	+	+	+	+	+	+		
9	AC × 4 → (P + карбоплатин АUC6 + трастузумаб) × 4				+							
10	AC × 4 → (P + карбоплатин АUC2 + трастузумаб) × 12				+							
11	(P + трастузумаб) × 12				+	+						
12	FEC × 3 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4				+	+						
13	AC × 4 → (D + карбо) × 4				+	+	+	+				

Примечание: А – доксорубин, С – циклофосфан, Р – паклитаксел, F – 5-фторурацил, D – доцетаксел.

из практических рекомендаций, но вместе с тем был введен режим с двойной блокадой AC × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 (табл. 2).

В 2018 г. были исключены схемы FEC × 3 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4 и (P + трастузумаб) × 12, но в 2019 г. введены дозоуплотненные режимы:

ddAC × 4 → (P(4) + трастузумаб(8)) × 4 и ddAC × 4 → (P + трастузумаб) × 12.

С 2019 г. при проведении лечения данными схемами рекомендовано профилактическое назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Учитывая, что дозоуплотненные режимы

считаются более агрессивными по отношению к системе кроветворения, рекомендовано назначение Г-КСФ (филграстим 5 мкг/кг подкожно (п/к) через 24–72 часа после окончания введения химиопрепаратов и до восстановления нормального числа нейтрофилов после надире или пэгфилграстим 6 мг или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к, не ранее чем через 24 часа после окончания ХТ и не позднее чем за 14 дней до начала очередного курса ХТ) обязательно.

В настоящее время роль карбоплатина при HER2-позитивном раннем РМЖ остается спорной, современные исследования не подтвердили преимущества включения карбоплатина в схемы неoadъювантной или адъювантной терапии с трастузумабом и пертузумабом в комбинации с таксанами [13].

Учитывая вышеперечисленные данные, можно сказать, что режимами выбора лечения РМЖ являются дозоуплотненные режимы: ddAC × 4 → ddP × 4, ddAC × 4 → P × 12, AC × 4 → (P + карбо) × 12, ddAC × 4 → (P + карбо) × 12, с первичной Г-КСФ профилактикой.

Применение дозоуплотненных схем с колониестимулирующими факторами позволило значительно расширить показания для органосохраняющей хирургии и сократить нахождение больной в отделении.

Несмотря на то что РМЖ относится к категории чувствительных опухолей в отношении большого количества современных химиотерапевтических препаратов, поиск новых режимов продолжается и направлен на улучшение непосредственных результатов лечения, являясь при этом актуальной проблемой.

Эволюция неoadъювантной терапии сегодня не закончена. Основные направления исследований ведутся в отношении как интенсификации, позволяющей сократить сроки неoadъювантного этапа лечения, так и деэскалации НаХТ. По данным многочисленных исследований. Общепринятые режимы химиотерапии в комбинации с таргетной терапией сложно назвать оптимальными ввиду их неудовлетворительной переносимости. Для определенной категории пациенток (HER2-позитивным РМЖ), не нуждающихся в назначении столь токсичных схем химиотерапии, необходима деэскалация неoadъювантной терапии [14].

По данным исследования KRISTINE, отмечается, что применение трастузумаб эмтанзин + пертузумаб (T-DM1 + P) для лечения HER2-позитивного РМЖ II–III стадии с положительным рецептором эпидермального фактора роста человека по сравнению с назначением доцетаксела, карбоплатина, трастузумаба плюс P (TCH + P) приводило к более низкой частоте полного патологического ответа (44,4% против 55,7%; $p = 0,016$), но к меньшему количеству случаев 3-й степени и выше и серьезных нежелательных явлений [15].

На сегодня не вызывает сомнений необходимость добавления трастузумаба к НаХТ: данный подход обеспечивает повышение частоты полных патоморфологических ответов опухоли (pCR) и улучшение отдаленных результатов лечения. Также наблюдаются

положительные результаты долгосрочного наблюдения в рамках базового исследования 3-й фазы KATHERINE с участием пациентов с ранним HER2-позитивным РМЖ с наличием остаточной инвазивной опухоли после прохождения неoadъювантной терапии с включением трастузумаба эмтанзина [16, 17, 18].

За сравнительно короткий исторический период НаХТ прочно заняла место в линейке эффективных методов лечения РМЖ и улучшения результатов лечения. Появившись как средство, позволяющее после его применения провести радикальную операцию, НаХТ прошла этап коррекции в зависимости от типа опухоли. Из практики были удалены низкоэффективные схемы, появились дозоуплотненные схемы и схемы, содержащие таргетные и гормональные препараты. В результате врачи-онкологи получили инструмент для прогноза ответа опухоли на дальнейшую терапию, возможность перейти от органосохраняющих операций к органосохраняющим даже при распространенной стадии заболевания.

Заключение

В последнее время тактика диагностики и лечения РМЖ претерпела существенные изменения, что позволило увеличить выживаемость больных и улучшить функционально-эстетические результаты лечения. Выбор тактики лечения РМЖ основан на стадии заболевания, биологических характеристиках опухоли и включает в себя различные комбинации лекарственной терапии, хирургического лечения и лучевой терапии.

Несмотря на большое число исследований, посвященных НаХТ РМЖ, однозначных критериев выбора НаХТ нет. В опубликованных работах схемы НаХТ различаются как по составу препаратов, так и по режимам их дозирования, что затрудняет интерпретацию результатов и выбор наиболее эффективного варианта лечения для клинической практики.

В настоящее время акцент для проведения НаХТ для лечения HER2- негативным РМЖ делается на режимы, содержащие таксаны и антрациклины (отдельно от моноклональных антител). При проведении НаХТ схемами выбора являются рекомендуемые дозоуплотненные режимы химиотерапии с трастузумабом плюс пертузумаб большинству пациентов, которые являются кандидатами на неoadъювантную терапию при HER2-позитивного РМЖ.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЕЕВ, АВИ, КОВ
Сбор и обработка материала – ПЮЮ, СКВ, ЗОМ
Написание текста – КОВ, АОА

Редактирование – ЕЕВ, АВИ, КОВ

Литература / References

1. Комиссарова В.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Клинико-морфологические параметры и оценка прогноза заболевания у больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет. *Злокачественные опухоли*. 2025;15(1):17–26. [Komissarova VA, Safontsev IP, Zukov RA. Clinical and morphological parameters and assessment of disease prognosis in patients with breast cancer under 40 years of age. *Malignant Tumors*. 2025;15(1):17–26 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2025-038
2. Подрегульский К.Э., Поддубная И.В. Организационно-методические аспекты реализации Региональной программы лечения местнораспространенного и метастатического рака молочной железы с использованием режима доцетаксел/доксорубин. *Современная онкология*. 2003;5(1):6–7. [Podregulskiy KE, Poddubnaya IV. Organizational and methodological aspects of the implementation of a Regional treatment program for locally advanced and metastatic breast cancer using the docetaxel/doxorubicin regimen. *Journal of Modern Oncology*. 2003;5(1):6–7 (In Russ.)].
3. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P, Morandi P, Fan C, Rabiul I, Ross JS, Hortobagyi GN, Puszta L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678–85. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421
4. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329–34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109
5. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182
6. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019;321(3):288–300. doi: 10.1001/jama.2018.19323
7. Петренко О.Л. Особенности хирургического лечения местнораспространенного рака молочной железы после неoadъювантной системной терапии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2015;22(3):42–47. [Petrenko OL. The peculiarities of surgical service of locally advanced breast cancer after neoadjuvant systemic treatment. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(3):42–47 (In Russ.)].
8. Yu KD, Ye FG, He M, Fan L, Ma D, Mo M, Wu J, Liu GY, Di GH, Zeng XH, He PQ, Wu KJ, Hou YF, Wang J, Wang C, Zhuang ZG, Song CG, Lin XY, Toss A, Ricci F, Shen ZZ, Shao ZM. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1390–96. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2965
9. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2–1):157–200. [Tjulandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA, Semiglazova TYu, Stenina MB, Frolova MA. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2–1):157–200 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
10. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2–2):32–81. [Tjulandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA, Semiglazova TYu, Stenina MB, Frolova MA. Breast cancer. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2–2):32–81 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-32-81
11. Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz JA, Khan QJ, Gómez HL, Prat A, Moreno F, Jerez-Gilarranz Y, Barnadas A, Picornell AC, del Monte-Millán M, González-Rivera M, Massarrah T, Pelaez-Lorenzo B, Palomero MI, González del Val R, Cortés J, Fuentes-Rivera H, Morales DB, Márquez-Rodas JL, Amin AL, O’Dea AP, Heldstab J, Jensen RA, Kimler BF, Godwin AK, Martín M. Pathological response and survival in triple-negative breast cancer following neoadjuvant carboplatin plus docetaxel. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5820–29. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0585
12. Ганьшина И.П., Иванова К.А., Лубеникова Е.В., Архипов А.В., Жукова Л.Г. Оптимизация химиотерапии раннего рака молочной железы: роль гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. *Современная Онкология*. 2020;22(4):86–90. [Ganshina IP, Ivanova KA, Lubennikova EV, Arkhipov AV, Zhukova LG. Improving early breast cancer treatment: The role of granulocyte colony-stimulating factor. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):86–90 (In Russ.)]. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200510
13. Фролова М.А., Глазкова Е.В., Петровский А.В., Крохина О.В., Стенина М.Б., Тюляндин С.А. Роль неoadъювантного подхода в лечении первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(2):45–52. [Frolova MA, Glazkova EV, Petrovsky AV, Krokhnina OV, Stenina MB, Tjulandin SA. The role of the neoadjuvant approach in the treatment of primary operable HER2-positive breast cancer. *Malignant Tumors*. 2020;10(2):45–52 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-4
14. Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Голубев П.В., Табуния И.Э., Рубан М.С., Феденко А.А., Каприн А.Д. Возможности де-эскалации неoadъювантной терапии у больных с HER2-позитивным раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3):29–36. [Deshkina TI, Bolotina LV, Kornietskaya AL, Golubev PV, Gabunia IE, Ruban MS, Fedenko AA, Kaprin AD. De-escalation of neoadjuvant therapy as an option for patients with HER2 positive breast cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(3):29–36 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-29-36
15. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Fasching PA, Afenjar K, Spera G, Lopez-Valverde V, Song C, Trask P, Boulet T, Sparano JA, Symmans WF, Thompson AM, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Three-year outcomes from the phase III KRISTINE study. *Clin. Oncol*. 2019;37(25):2206–16. doi: 10.1200/JCO.19.00882
16. Untch M, Loibl S, Mano MS, Huang C-S, Mamounas EP, Wolmark N, Knott A, Siddiqui A, Boulet T, Nyawira B, Restuccia E, Geyer CE. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final DFS and updated OS analysis. *Oncol Res Treat*. 2024;47(Suppl. 1):233–234. doi: 10.1159/000535363
17. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–28. doi: 10.1056/NEJMoa1814017
18. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124

УДК 616-093/-098:616.126.32

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-16-22



Парапротезная инфекция искусственного аортального трансплантата: современное состояние проблемы

М.В. Марчук¹, О.А. Соболевская², В.Г. Раповка²¹ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В статье рассматривается разнообразие причин развития парапротезной инфекции искусственного аортального трансплантата как наиболее опасного осложнения после сосудистых реконструкций с применением синтетических сосудистых протезов. Осложнение рассматривается как процесс, имеющий многофакторный патогенез и возникающий как результат комбинированного влияния периоперационных факторов и факторов риска со стороны пациента. Обсуждаются все известные методы лабораторной и инструментальной диагностики этого осложнения, а также приведены клинические классификации в соответствии с рекомендациями Сотрудничества по лечению инфекции аортального трансплантата. Поскольку в настоящее время нет стандартизованных методов лечения пациентов с парапротезной инфекцией, что предопределено разнообразием клинических форм, обусловленных распространенностью процесса, вирулентностью микробного агента, реакцией пациента на септический процесс, различным уровнем клиник, занимающихся оказанием помощи пациентам с данной патологией, целью данного обзора является анализ более 40 литературных источников о причинах развития парапротезной инфекции искусственного аортального трансплантата, методах диагностики и комплексного лечения за последние 15 лет.

Ключевые слова: сосудистый протез, парапротезная инфекция

Поступила в редакцию: 07.10.2025. Получена после доработки: 19.11.2025. Принята к публикации: 07.12.2025

Для цитирования: Марчук М.В., Соболевская О.А., Раповка В.Г. Парапротезная инфекция искусственного аортального трансплантата: современное состояние проблемы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:16–22. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-16-22

Для корреспонденции: Соболевская Ольга Анатольевна – канд. мед наук, доцент института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002 Владивосток, ул. Отлогая, 10, кв. 39); ORCID: 0009-0002-3179-2963; e-mail: osobolevskaya@mail.ru

Prosthetic aortic graft infection: A review of the current situation

Marchuk M.V.¹, Sobolevskaya O.A.², Rapovka V.G.²¹ Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

The article discusses various causes of prosthetic infection affecting aortic grafts in patients who have undergone vascular reconstruction using synthetic vascular prostheses. Considered a highly dangerous complication, this infection is regarded as a process with multifactorial pathogenesis resulting from the combined impact of intraoperative factors and patient risk factors. All established methods of laboratory and instrumental diagnosis of this complication are discussed; clinical classifications are also provided in accordance with the recommendations of the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC). Standardized methods for treating patients with prosthetic infection remain undefined due to the diversity of its clinical forms, which are associated with the extent of the process, the virulence of the microbial agent, the patient's response to the septic process, and the varying levels of expertise among clinics providing care to patients with this pathology. Accordingly, this study aims to review more than 40 publications on the causes of prosthetic aortic graft infection, diagnostic methods, and comprehensive treatment over the past 15 years.

Keywords: vascular prosthesis, prosthetic infection

Received 17 October 2025; Revised 19 November 2025; Accepted 7 December 2025

For citation: Marchuk M.V., Sobolevskaya O.A., Rapovka V.G. Prosthetic aortic graft infection: A review of the current situation. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:16–22. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-16-22

Corresponding author: Olga A. Sobolevskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Institute of Surgery, Pacific State Medical University (10, Apt. 39 Otlogaya str., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0002-3179-2963; e-mail: osobolevskaya@mail.ru

Роль развития медицинского текстильного производства и создание искусственных сосудистых протезов в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями сегодня ни у кого не вызывает сомнения. Тем не менее рост количества вмешательств по имплантации синтетических сосудов вызывает и ряд специфических проблем, требующих последующего решения. Развитие парапротезной инфекции является одним

из грозных осложнений оперативных вмешательств на аорто-бедренном сегменте с использованием синтетических сосудистых протезов. Частота развития колеблется от 2 до 6% [1, 3, 4]. В зависимости от распространенности и локализации процесса летальность достигает от 25 до 88%, при этом риск потери конечности составляет 5–60% [5, 6]. И хотя в процентном соотношении риск развития парапротезной инфекции

невелик, увеличение абсолютного количества таких пациентов, связанное с увеличением количества открытых хирургических и эндоваскулярных вмешательств, а также сложность последующего лечения, высокая летальность и частота утраты конечности обуславливают высокую актуальность данной проблемы [2, 4].

Этиология

Развитие парапротезной инфекции после различных вмешательств на аорто-бедренном сегменте с использованием искусственных сосудистых протезов может развиваться в различные сроки после оперативного вмешательства. И как осложнять ранний послеоперационный период, так и развиваться через несколько лет и даже десятилетий успешно проведенной реконструкции. Принято разделять развитие парапротезной инфекции на раннюю, развившуюся до 3 месяцев после оперативного вмешательства, и позднюю, развившуюся после 3 месяцев (условное время формирования послеоперационного рубца).

Этиологическим фактором в 58% случаев являются грамположительные бактерии, такие как золотистый стафилококк, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки. В 34% – грамотрицательные бактерии: *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*. И в 8% – анаэробные микроорганизмы [7]. Стафилококк обладает факторами адгезии к синтетическим материалам и способен производить биопленку – конгломерат микроорганизмов, погруженных во внеклеточный матрикс, что способствует защите от антибиотиков и иммунной реакции [8]. Этиологическим агентом парапротезной инфекции могут являться большинство микроорганизмов, обуславливающих нозокомиальные инфекции, устойчивость нозокомиальных штаммов к большинству антибиотиков обуславливает развитие более тяжелого течения заболевания и приводит к более высоким показателям летальности [9].

Ранние инфекционные осложнения имеют многофакторный патогенез и могут возникнуть как результат комбинированного влияния периоперационных факторов и факторов риска со стороны пациента. Так, наиболее подвержены риску гнойно-септических осложнений пациенты, оперированные по поводу критической ишемии нижних конечностей. Указывают на 10% увеличение нагноения послеоперационной раны у пациентов, оперированных по поводу критической ишемии нижних конечностей, в сравнении с пациентами, оперированными по поводу перемежающейся хромоты [10].

Отмечается негативное влияние на рост числа гнойно-септических осложнений увеличение возраста пациента. Так, в возрасте до 50 лет частота гнойно-септических осложнений составляет 14,7%, в возрасте 50–59 лет – 29,1% [11]. Значимыми в увеличении числа инфекционных осложнений являются: мужской пол, ожирение, активное табакокурение, сахарный диабет, врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния, прием глюкокортикоидов и цитостатиков,

хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени, программный гемодиализ, злокачественные новообразования, хроническая обструктивная болезнь легких, неконтролируемая артериальная гипертензия, предшествующая ампутация нижней конечности, повторная операция в зоне ранее выполненной артериальной реконструкции, бактериальная контаминация тромботической чаши при аневризме аорты, очаги хронической инфекции в различных анатомических областях, колонизация полости носа MRSA (метициллинрезистентный стафилококк) воспалительные изменения кожных покровов в зоне хирургического доступа [12–14].

Значимыми периоперационными факторами, увеличивающими количество гнойно-септических осложнений, являются: выполнение оперативного вмешательства по экстренным показаниям, длительность оперативного вмешательства более шести часов, гемотрансфузия, необходимость в повторных вмешательствах, паховый доступ к бедренным артериям, симультанные операции, длительное нахождение пациента в стационаре, в том числе предоперационное, отсутствие антибиотикопрофилактики, нарушение правил асептики и антисептики [4, 12–14].

Поздние инфекционные осложнения связывают, как правило, с лимфогенным или гематогенным инфицированием из несанированных очагов хронической инфекции, а также с различными медицинскими, в том числе стоматологическими, процедурами, приводящими к транзитной бактериемии [15].

Несмотря на очевидные меры профилактики, учитывая большое количество немодифицируемых факторов риска, тенденции к снижению количества как ранней, так и поздней парапротезной инфекции в настоящее время не прослеживаются.

Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления инфекции сосудистого протеза многогранны и зависят от времени развития, вирулентности бактериального агента, наличия сопутствующих заболеваний у пациента, характера распространения инфекции, реакции организма на развитие гнойно-септических осложнений.

Наиболее частыми симптомами являются лихорадка, слабость, наличие свищевого хода с гнойным отделяемым, связанного с протезом.

Так, по данным Ф.Ф. Хамитова и соавт., жидкость в парапротезном пространстве наблюдалась в 100% случаев, гнойный свищ (рана) – в 100%, ложная аневризма проксимального анастомоза – 41,1%, ложная аневризма дистального анастомоза – 35,2%, аррозивное кровотечение – 34,2%, рост микрофлоры из раневого отделяемого – 87,1%, симптомы сепсиса – 21,4% [16].

В анализах крови происходит увеличение маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин), а также воспалительные изменения белого ростка крови (лейкоцитоз, увеличение палочкоядерных и юных форм лейкоцитов) [4].

К методам, наиболее часто применяемым для инструментальной диагностики, относят: УЗИ (ультразвуковое исследование) парапротезной области, КТ (компьютерная томография)-ангиографию, КТ-фистулографию.

Ультразвуковое исследование парапротезной области, области анастомозов является методом скрининга и обеспечивает достаточную визуализацию парапротезных инфильтратов, скопления жидкости, ложных аневризм [17, 18].

КТ-ангиография позволяет с высокой долей чувствительности и специфичности подтвердить диагноз и уточнить локализацию и распространенность инфекционного процесса, а также функционирование протеза и состояние артериального русла. КТ-признаки развития инфекции включают в себя наличие парапротезной жидкости и газа. Метод обладает очень высокой чувствительностью и специфичностью. Так, при парапротезной инфекции II или III степени по Szilagyi чувствительность МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография) с внутривенным болюсным контрастированием достигает 100%. Однако следует помнить, что в раннем послеоперационном периоде наличие парапротезной жидкости и газа является нормой и требует сопоставления данных инструментальных методов исследования с клинической картиной для проведения дифференциального диагноза с парапротезной серомой, лимфореей [19].

При наличии наружного свищевого хода КТ-фистулография является высокоинформативным методом для оценки распространенности инфекции [19].

Магнитно-резонансная терапия также обладает сопоставимой с КТ-ангиографией чувствительностью и специфичностью при диагностике парапротезной инфекции, но из-за низкой доступности, а также

длительного времени исследования, приводящего к артефактам движения, не получила такого же широкого распространения в клинической практике [7].

В соответствии с рекомендациями Сотрудничества по лечению инфекции аортального трансплантата США MAGIC (Management of Aortic Graft Infection Collaboration – совместное лечение инфекции аортального трансплантата) парапротезная инфекция может быть подтверждена у пациентов, имеющих один из абсолютных критериев или относительные из двух-трех категорий. Более в пользу инфекции трансплантата свидетельствует наличие одного абсолютного критерия в сочетании с любым другим критерием из другой категории (табл.) [20].

Классификация

Гнойно-септические осложнения могут быть классифицированы по локализации: медиастинальные, ретроперитонеальные, инфраингвинальные, экстраанатомические; срокам возникновения с момента операции: ранними (до 3 месяцев) и поздними (более 3 месяцев). Большое значение в подборе этиотропной терапии имеет выявление микробного агента.

Распространенность инфекционного процесса, его выраженность, а также наличие осложнений оказывает огромное влияние как на течение заболевания, его прогноз, так и на выбор методов лечения. Наибольшее распространение по локализации процесса получили классификации, предложенные R.H. Samson и D.E. Szilagyi.

Классификация по Samson [21]

1. Инфекция распространяется только на кожу.
2. Инфекция распространяется на кожу и на подкожно-жировую клетчатку без вовлечения в процесс трансплантата.

Таблица

Диагностические критерии парапротезной инфекции искусственного аортального трансплантата

	Клинические/хирургические	Радиологические	Лабораторные
Абсолютные	<ul style="list-style-type: none"> – гной (подтвержденный микроскопией) вокруг трансплантата во время операции; – открытая рана с выделенным трансплантатом либо сообщающимся синусом; – развитие свища, например аорто-кишечного или аорто-бронхиального; – имплантация трансплантата в инфицированный участок: свищ, микотическую аневризму, инфицированную ложную аневризму 	<ul style="list-style-type: none"> – парапротезная жидкость на КТ \geq 3 месяцев после операции; – парапротезный газ на КТ \geq 7 недель после операции; – увеличение объема парапротезного газа, продемонстрированного на серийных изображениях 	<ul style="list-style-type: none"> – микроорганизмы, высеянные из эксплантированного трансплантата, интраоперационного образца, чрескожного аспирата парапротезной жидкости
Относительные	<ul style="list-style-type: none"> – локальные клинические признаки: гиперемия, гипертермия, отек, гнойное отделяемое, боль; – лихорадка \geq 38 с; – симптомы острого живота 	<ul style="list-style-type: none"> – подозрение на газ, жидкость, воспаление мягких тканей вокруг трансплантата; – формирование псевдоаневризм; – очаговое утолщение стенки кишки; – дисцит, остеомиелит; – подозрительная метаболическая активность на ФДГ-ПЭТ/КТ; – захват радиоактивно меченных лейкоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> – положительный посев крови и отсутствие очевидного источника; – повышение воспалительных маркеров: СОЭ, СРБ, лейкоциты, и отсутствие очевидных причин

3. Инфекция распространяется на трансплантат без вовлечения в процесс анастомозов.

4. Инфекция распространяется на трансплантат и анастомозы, без бактериемии и кровотечения из анастомозов.

5. Инфекция распространяется на трансплантат и анастомозы, с септициемией и/или кровотечением из анастомозов.

Классификация по Szilagyi [22]

1. Инфекция распространяется только на кожу.

2. Инфекция распространяется на кожу и на подкожно-жировую клетчатку без вовлечения в процесс трансплантата.

3. Инфекция распространяется на трансплантат:

3а. Инфекция ограничена ложем трансплантата (анастомозы и псевдоинтима не вовлечены);

3б. Низкая степень инфекции сосудистого трансплантата с вовлечением анастомозов и/или псевдоинтимы;

3с. Выраженная степень инфекции сосудистого трансплантата с возможностью размещения второго трансплантата;

3д. Выраженная степень инфекции сосудистого трансплантата, не позволяющая разместить второй трансплантат.

Лечение

В настоящее время нет стандартизованных методов лечения пациентов с парапротезной инфекцией, что предопределено разнообразием клинических форм, обусловленных распространенностью процесса, вирулентностью микробного агента, реакцией пациента на септический процесс, наличием сопутствующих заболеваний, а также различным уровнем клиник, занимающихся оказанием помощи пациентам с данной патологией.

Полное или частичное сохранение инфицированного протеза

При инфекции Samson класса III (отсутствии генерализации инфекции и интактности анастомозов) возможна попытка сохранения трансплантата с использованием консервативных мероприятий, таких как: хирургическая обработка гнойного очага, транспозиция мышечных лоскутов, дренирование, длительная антибиотикотерапия. Помимо ограниченного распространения инфекции важную роль в возможности сохранения трансплантата также играют свойства микроорганизма. Многочисленные исследования показывают, что попытки сохранения трансплантата нецелесообразны при инфекции, вызванной MRSA, *P. aeruginosa*, полирезистентными микроорганизмами. Также консервативное лечение может проводиться как подготовительный этап к радикальной операции на поздних стадиях инфекции либо как паллиативное лечение у пациентов, не подходящих для радикальной операции из-за сопутствующих заболеваний или крайне тяжелого общего состояния, обусловленного инфекцией. К недостаткам метода относятся его низкая

эффективность ввиду первичных неудач, высокий риск реинфекции, необходимость длительного, трудоемкого лечения пациента, с необходимостью круглосуточного наблюдения из-за риска развития аррозивного кровотечения. В целом роль консервативного лечения как самостоятельного метода крайне мала из-за высокой летальности, в ряде наблюдений доходящей до 100%, вызванной септическими осложнениями и/или аррозивным кровотечением [3, 4, 6, 16, 20, 23, 24].

В ситуациях, когда распространение инфекции ограничено паховой областью, возможна частичная резекция трансплантата с сохранением некомпromетированного участка и восстановлением кровотока при помощи шунтирования через запирающее отверстие либо *in situ* с использованием графтов, устойчивых к инфекции. Сохранение центрального анастомоза и одной из бранш трансплантата позволяет избежать выраженного метаболического и гемодинамического интраоперационного стресса, при этом добиться хорошей ближайшей и отдаленной проходимости кондуита. Частота реинфекции колеблется в широких пределах от 0 до 47% в трехлетний период. В целом частичная резекция трансплантата может применяться при ограниченном распространении процесса, низковирулентном микроорганизме, мономикробном инфицировании. При наличии полимикробного инфицирования, полирезистентной флоры, грамотрицательной флоры целесообразна полная резекция трансплантата [25, 26, 27].

Удаление инфицированного протеза с экстраанатомической реконструкцией

Удаление синтетического протеза без одномоментной реконструктивной операции часто приводит к прогрессированию ишемии и последующей ампутации, а в ситуации с аортальными трансплантатами – зачастую к летальному исходу. Данный метод лечения обычно используется в случаях парапротезной инфекции и одновременного тромбоза протеза либо при экстренной остановке кровотечения у пациентов в крайне тяжелом состоянии.

«Золотым стандартом» остается хирургическая обработка гнойного очага с полным удалением инфицированного трансплантата и различными видами одномоментного реваскуляризирующего вмешательства.

Традиционным методом артериальной реконструкции в условиях парапротезной инфекции является экстраанатомическое шунтирование в обход гнойного очага. Как правило, применяется подмышечно-бедренное шунтирование либо при вовлечении в инфекционный процесс сосудов Скарповского треугольника – подмышечно-подколенное шунтирование. Недостатком экстраанатомических реконструкций является высокая летальность – 11–45%, обусловленная как общим исходно тяжелым состоянием пациентов, так и развитием специфических осложнений, характерных для экстраанатомических методов реконструкций [4, 20].

Так, наиболее грозным осложнением является разрыв культи аорты с аррозивным кровотечением,

риск которого может достигать до 27%, с летальностью более 75% [4, 20, 28]. Риск разрыва связан с гемодинамическими нарушениями при короткой культе, а также воспалительными изменениями стенки аорты и окружающих тканей, пораженных инфекционным процессом. Для предотвращения разрыва культы используют двойные ряды швов, укрепление аутовеозными прокладками, паравертебральной фасцией, покрытие культы сальником [28, 29].

Прекращение кровотока по нижней брыжеечной и внутренней подвздошной артериям приводит к риску развития ишемии толстой кишки и органов малого таза [20].

Также многократно отмечены низкие показатели первичной и вторичной проходимости: для подмышечно-бедренных реконструкций – 64 и 75% за пятилетний период, для подмышечно-подколенных – 0 и 27% за четыре года [4, 20, 24, 28]. Неудовлетворительные результаты функционирования экстраанатомических шунтов становятся причиной частых высоких ампутаций, достигающих до 27% при подмышечно-бедренном шунтировании [4, 20, 24, 28].

Референс повторного инфицирования, несмотря на проведение шунта в обход инфекционного очага, колеблется в широких пределах – от 0 до 27%, что может быть объяснено как нерелевантностью выборок, так и различными кондуитами для экстраанатомической реконструкции [4, 28, 29, 30, 31].

Одним из методов, позволяющих снизить периоперационную летальность, является проведение двухэтапной процедуры, при которой первым этапом проводится экстраанатомическая реваскуляризация, вторым с интервалом в несколько дней – удаление инфицированного трансплантата. Этапное проведение хирургического лечения позволяет снизить время ишемии нижних конечностей, метаболических нарушений и гемодинамического стресса во время операции. При этом очевидным недостатком методики является невозможность ее применения в ситуациях, когда инфекция сопровождается выраженными септическими проявлениями либо аррозивным кровотечением [4, 33].

Тем не менее, несмотря на относительно неудовлетворительные результаты экстраанатомической реваскуляризации, ее применение в ситуации, когда выполнение реконструкции *in situ* по клиническим (таким, как инфекция MRSA, *P. aeruginosa*, мультирезистентными микроорганизмами, выраженные проявления инфекционного процесса, не позволяющие разместить трансплантат) либо организационным соображениям невозможно, остается актуальным [33].

Удаление инфицированного протеза с реконструкцией *in situ*

Наиболее оптимальным методом является удаление искусственного протеза с одномоментной артериальной реконструкцией *in situ*. В качестве графтов используются синтетические протезы, связанные с рифампицином, импрегнированные серебром, свежие и криоконсервированные аллогraftы, ксенографты,

аутографты из поверхностных бедренных, внутренних яремных вен.

Трансплантаты, связанные с рифампицином, являются доступным практически в любых условиях кондуитом для репротезирования *in situ*, показывают хорошие результаты ближайшей и отдаленной проходимости, низкую частоту ампутаций. Тем не менее данные литературы говорят о широком диапазоне летальности – от 0 до 31% – и повторной инфекции – от 0 до 18% [28, 34, 35]. Следует учитывать возможность развития у микробного агента резистентности к рифампицину, снижение концентрации антибиотика со временем и, следовательно, снижение антибактериальной активности трансплантата. Наибольшую противомикробную активность трансплантат проявляет при инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, такими как золотистый стафилококк, коагулазонегативные стафилококки. И слабую активность – при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, а также MRSA. В связи с этим рифампицин-связанные графты рекомендуется использовать при инфекциях, вызванных микробными агентами с низкой вирулентностью, и инфекциях низкой степени тяжести.

Трансплантаты, импрегнированные серебром, также доступны в клинике и обеспечивают хорошую проходимость и низкую частоту ампутаций. Летальность колеблется от 0 до 20%, частота реинфекции – от 0 до 16% [36, 37, 38]. Серебро обеспечивает широкую антимикробную активность и низкую частоту развития резистентности у микроорганизмов в экспериментах *in vitro*. Доступны два варианта покрытия: ацетат серебра и элементарное серебро. Ацетат серебра растворяется *in vivo* около 2–4 недель, элементарное серебро сохраняет активность около года.

Аллографты показывают большую устойчивость к реинфекции, чем синтетические трансплантаты (от 0 до 14%), но при этом сохраняется достаточно высокий уровень летальности (от 3 до 48%). Также использование аллогraftов отличает высокий риск развития осложнений, связанных с дегенеративными изменениями трансплантата, такими как формирование аневризм (от 0 до 20%) и разрыв трансплантата (от 0 до 24%). Это обуславливает высокую потребность в повторных оперативных вмешательствах; так, от 12 до 55% пациентов в пятилетний период потребовались повторные оперативные вмешательства [29, 39, 40]. Также трудностью для широкого клинического применения аллогraftов является их ограниченная доступность в рутинной клинической практике.

Наибольшую резистентность к инфекции (от 0 до 6%) демонстрируют аутологические кондуиты, сформированные из поверхностных бедренных и внутренних яремных вен, оперативное лечение с помощью которых получило в англоязычной литературе название NAIS (Neo-Aorto-Iliac System). Ранняя послеоперационная летальность колеблется в диапазоне от 0 до 15% [16, 30, 41, 42]. Метод лечения демонстрирует

хорошие отдаленные результаты в плане проходимости и реинфекции, но при этом, в отличие от использования уже готового синтетического трансплантата или аллографта, создание аутовенозного кондуита является продолжительной процедурой, значительно увеличивающей как нагрузку на бригаду хирургов, так и травматичность вмешательства для пациента. Также продолжительность забора аутографтов ограничивает применение метода при проведении экстренных оперативных вмешательств, обусловленных кровотечением. Ограничение также накладывает недоступность кондуитов вследствие перенесенного тромбоза глубоких вен.

Одним из вариантов упрощения процедуры является проведение ее в два этапа. В первый этап осуществляется выделение поверхностных бедренных вен либо с последующим их забором и суточной консервацией, либо оставлением скелетизированных вен в пациенте. Вторым этапом на следующий день является экплантация инфицированного протеза, обработка гнойного очага и имплантация аутографта. Двухэтапное выполнение процедуры позволяет снизить нагрузку на хирургическую бригаду и избежать дефектов, связанных с переутомлением [43].

Заключение

Существенными факторами профилактики инфекции искусственного аортального трансплантата являются своевременная и ранняя диагностика, комплексный подход и доступность новых методов хирургической коррекции данного осложнения. Несмотря на наличие различных методик оперативного лечения больных с парапротезной инфекцией, нет стандартов ведения данной группы пациентов, так как каждый из методов обладает как преимуществами, так и недостатками и должен выбираться индивидуально, исходя из течения заболевания пациента, общего состояния пациента и сопутствующих патологий, а также опыта и оснащенности клиники.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Legout L, Sarraz-Bournet B, D'Elia PV, Devos P, Pasquet A, Caillaux M, Wallet F, Yazdanpanah Y, Senneville E, Haulon S, Leroy O. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(4):352–358. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03618.x
- Janko MR, Bose S, Lawrence PF. Current status of treatment for aortic graft infection: When should cryopreserved allografts be used? *Semin Vasc Surg.* 2019;32(1-2):81–87. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2019.07.001
- Octavian Andercou, Dorin Marian, Gabriel Olteanu, Bogdan Stancu, Beatrix Cucuruz, Thomas Noppeney Complex treatment of vascular prostheses infections. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(27):e11350.
- Раповка В.Г., Зотиков А.Е. Поздние осложнения аорто-бедренных реконструкций. Владивосток: Дальнаука. 2008;196 с. [Rapovka VG, Zotikov AE. Late complications of aortofemoral reconstructions. Vladivostok: Dalnauka. 2008. 196 p. (In Russ.).]
- Тарасов О.В., Шарафутдинов М.Р., Якубов Р.А., Хайрутдинов А.И., Валиулин Д.Х., Чахоян А.М., Шайхутдинов Б.И. Гибридные технологии в лечении больного с инфекцией сосудистого протеза. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского.* 2020; 26(3):122–126. [Tarasov YuV, Sharafutdinov MR, Yakubov RA, Khairutdinov AI, Valiulin DKh, Chakhoyan AM, Shaikhutdinov BI. Hybrid technologies in treatment of a patient with vascular graft infection. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;26(3):122–126 (In Russ.).]
- Белов Ю.В., Степаненко А.Б. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях. М.: МИА. 2009.175с. [Belov YuV, Stepanenko A.B. Repeated reconstructive surgery on the aorta and major arteries. Moscow: MIA. 2009. 175 p. (In Russ.).]
- Legout L, D'Elia PV, Sarraz-Bournet B, Haulon S, Meybeck A, Senneville E, Leroy O. Diagnosis and management of prosthetic vascular graft infections. *Medecin Maladies Infectieuses.* 2012;42(3):102–109. doi: 10.1016/j.medmal.2012.01.003
- Frei E, Hodgkiss-Harlow K, Rossi PJ, Edmiston CE Jr, Bandyk DF. Microbial pathogenesis of bacterial bio films: a causative factor of vascular surgical site infection. *Vasc Endovascular Surg.* 2011;45(8):688–96. doi: 10.1177/1538574411419528
- Wilson SE. New alternatives in management of the infected vascular prosthesis. *Surg Infect (Larchmt).* 2001;2(2):171–75. doi: 10.1089/109629601750469492
- Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лепшюков М.К., Мамедова Н.М. Значение глубоких артерий бедра при повторных реконструкциях. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского.* 2020;26(4):98–106. [Gavrilenko AV, Kotov AE, Lepshokov MK, Mamedova NM. Significance of the deep femoral artery in repeat reconstructions. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;26(4):98–106 (In Russ.).]
- Сабодаш В.Б., Андреев В.В., Исаулов О.В., Мельников М.В., Зелинский В.А. Осложнения реконструктивных операций на абдоминальной аорте и артериях нижних конечностей в возрастном аспекте. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;2:52–55. [Sabodash VB, Andreev VV, Isaulov OV, Melnikov MV, Zelinskiy VA. Age-related complications in patients with reconstructive aortic and low limb arteries surgery. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2013;2:52–55 (In Russ.).]
- Sixt T, Aho S, Chavanet P, Moretto F, Denes E, Mahy S, Blot M, Catherine FX, Steinmetz E, Piroth L. Long-term Prognosis Following Vascular Graft Infection: A 10-Year Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(4):ofac054. doi: 10.1093/ofid/ofac054
- Попель Г.А., Моисеенко И.А., Жмайлик Р.Р. Факторы риска развития инфекционных осложнений в реконструктивной хирургии аорто-бедренного сегмента. *Хирургия. Восточная Европа.* 2023;12(4):397–407. [Popel HA, Maiseyenko IA, Zhmailik RR. Risk factors for infectious complications in aorto-femoral reconstructive surgery. *Surgery. Eastern Europe.* 2023;12(4):397–407 (In Russ.).] doi: 10.34883/PI.2023.12.4.030
- Antonello RM, D'Oria M, Cavallaro M, Dore F, Cova MA., Ricciardi MC, Comar M, Campisciano G, Lepidi S., De Martino RR, Chiarandini S, Luzzati R, Di Bella S. Management of abdominal aortic prosthetic graft and endograft infections. *A multidisciplinary update. J Infect Chemother.* 2019;25(9):669–80. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.01
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, Dick F, Van Herwaarden J, Karkos C, Koelemay M, Kölbel T, Loftus I, Mani R, Melissano G, Powell J, Szeberin Z, Committee T, De Borst G, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R,

- Kakkos S, Koncar I, Kolh p, Lindholt J, De Vega M, Vermassen F, Reviewers D, Björck M, Cheng S, Dalman R, Davidovic L, Donnas K, Earnshaw J, Eckstein H, Golledge J, Haulon S, Mas-tracci T, Naylor R, Ricco J, Verhagen H. *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto iliac aneurysms*. 2018;57(1):8–93.
16. Хамитов Ф.Ф., Маточкин Е.А., Чельдиев К.В., Фомин В.С., Бобылев А.А., Бельшев С. Ю. Повторные реконструктивные операции при инфекции синтетических протезов в аорто-подвздошно-бедренной позиции. *Московский хирургический журнал*. 2022;2: 58–66. [Khamitov FF, Matochkin EA, Cheldiev KV, Fomin VS, Bobylev AA, Belyshev SYu. Repeated reconstructive operations for infection of synthetic prostheses in the aorto-ilio-femoral position. *Moscow Surgical Journal*. 2022;2:58–66 (In Russ.)]. doi: 10.17238/2072-3180-2022-2-58-66
 17. Гаврилин А.В., Степанова Ю.А., Жуков А.О., Федотов С.В. Ультразвуковая диагностика изменений мягких тканей в области послеоперационной раны. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2007;1:36–45. [Gavrilin AV, Stepanova YuA, Zhukov AO, Fedotov SV. Ultrasonographic diagnosis of soft-tissue alterations in the area of a postoperative wound. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2007;1:36–45 (In Russ.)].
 18. Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino G, Mastroroberto P, Bracale U, Serra R. Infection of vascular prostheses: A comprehensive review. *Prosthesis*. 2023;5(1):148–166. doi: 10.3390/prosthesis5010012
 19. Маслов А.Л., Аскерова А.Н., Аскеров Н.Г., Зотиков А.Е. Мультиспиральная компьютерная томография при подозрении на парапротезную инфекцию после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;3:87–95. [Maslov AL, Askerova AN, Askerov NG, Zotikov AE. Multidetector computed tomography (MDCT) for suspected prosthetics of transplant infection after reconstructive surgery on the arteries of the lower limbs. *Kremlin Medicine Journal*. 2017;3:87–95 (In Russ.)].
 20. Lyons OT, Baguneid M, Barwick TD, Bell RE, Foster N, Homer-Vanniasinkam S, et al. Diagnosis of aortic graft infection: a case definition by the management of aortic graft infection collaboration (MAGIC). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(6):758–63. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.09.007
 21. Samson RH, Veith FJ, Janko GS, Gupta SK, Scher LA. A modified classification and approach to the management of infections involving peripheral arterial prosthetic grafts. *J Vasc Surg*. 1988;8(2):147–53.
 22. Szilagyi DE, Smith RF, Elliott JP, Vrandecic MP. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg*. 1972;176(3):321–33.
 23. Calligaro KD, Veith FJ, Yuan JG, Gargiulo NJ, Dougherty MJ. Intra-abdominal aortic graft infection: complete or partial graft preservation in patients at very high risk. *J Vasc Surg*. 2003;38(6):1199–205. doi: 10.1016/s0741-5214(03)01043-7
 24. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Jibiki M, Suagano N, Inoue Y. Treatment strategies for aortic and peripheral prosthetic graft infections. *Surg Today* 2014;44(3):466–71. doi: 10.1007/s00595-013-0571-z
 25. Simmons CD, Ali AT, Foteh K, Abate MR, Smeds MR, Spencer HJ, et al. Unilateral inline replacement of infected aortofemoral graft limb with femoral vein. *J Vasc Surg*. 2017;65:1121–9.
 26. Phang D, Smeds MR, Abate M, Ali A, Long B, Rahimi M, et al. Revascularization with obturator or hemi-neoaortoiliac system for partial aortic graft infections. *Ann Vasc Surg*. 2019;54:166–75.
 27. Crawford JD, Landry GJ, Moneta GL, Mitchell EL. Outcomes of unilateral graft limb excision for infected aortobifemoral graft limb. *J Vasc Surg*. 2016;63:407–13.
 28. Batt M, Jean-Baptiste E, O'Connor S, Saint-Lebes B, Feugier P, Patra P, et al. Early and late results of contemporary management of 37 secondary aortoenteric fistulae. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:748–57.
 29. Yamanaka K, Omura A, Nomura Y, Miyahara S, Shirasaka T, Sakamoto T, et al. Surgical strategy for aorta-related infection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:974–80.
 30. Batt M, Jean-Baptiste E, O'Connor S, Feugier P, Haulon S. Contemporary management of infrarenal aortic graft infection: early and late results in 82 patients. *Vascular*. 2012;20:129–37.
 31. Brown KE, Heyer K, Rodriguez H, Eskandari MK, Pearce WH, Morasch MD. Arterial reconstruction with cryopreserved human allografts in the setting of infection: a single-center experience with midterm follow-up. *J Vasc Surg*. 2009;49(3):660–6. doi: 10.1016/j.jvs.2008.10.026
 32. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg*. 2006;44(1):38–45. doi: 10.1016/j.jvs.2006.02.053
 33. Batt M, Feugier P, Camou F, Coffy A, Senneville E, Caillon J, Calvet B, Chidiac C, Laurent F, Revest M, Daures JP. A meta-analysis of outcomes after in situ reconstructions for aortic graft infection. *Angiology*. 2018;69(5):370–9. doi: 10.1177/0003319717710114
 34. Tatterton MR, Homer-Vanniasinkam S. Infections in vascular surgery. *Injury*. 2011;42(Suppl 5):S35–41. doi: 10.1016/S0020-1383(11)70131-0
 35. Sugawara Y, Sueda T, Orihashi K, Okada K, Wada H, Imai K, Ban K. Retro-sartorius bypass in the treatment of graft infection after peripheral vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2003;37(4):892–4. doi: 10.1067/mva.2003.178
 36. Zegelman M, Guenther G, Waliszewski M, Pukacki F, Stanisic MG, Piquet P, et al. Results from the International Silver Graft Registry for high-risk patients treated with a metallic-silver impregnated vascular graft. *Vascular*. 2013;21(3):137–47. doi: 10.1177/1708538113478773
 37. Pupka A, Skora J, Janczak D, Plonek T, Marczak J, Szydelko T. In situ revascularization with silver-coated polyester prostheses and arterial homografts in patients with aortic graft infection: a prospective, comparative, single-centre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(1):61–7. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.10.005
 38. Batt M, Jean-Baptiste E, O'Connor S, Bouillanne PJ, Haudebourg P, Hassen-Khodja R, et al. In situ revascularisation for patients with aortic graft infection: a single centre experience with silver coated polyester grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36(2):182–8. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.02.013
 39. Lejay A, Delay C, Girsowicz E, Chenesseau B, Bonnin E, Ghariani MZ, et al. Cryopreserved cadaveric arterial allograft for arterial reconstruction in patients with prosthetic infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(5):636–44. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.016
 40. Ben Ahmed S, Louvancourt A, Daniel G, Combe P, Duprey A, Albertini JN, et al. Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of abdominal aortic native or secondary graft infection. *J Vasc Surg*. 2018;67(2):468–77. doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.088
 41. Heinola I, Kantonen I, Jaroma M, Albäck A, Vikatmaa P, Aho P, Venermo M. Editor's Choice – Treatment of aortic prosthesis infections by graft removal and in situ replacement with autologous femoral veins and fascial strengthening. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(2):232–9. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.09.015
 42. Dorweiler B, Neufang A, Chaban R, Reinstadler J, Duenschede F, Vahl CF. Use and durability of femoral vein for autologous reconstruction with infection of the aortoiliac system. *J Vasc Surg*. 2014;59(3):675–83. doi: 10.1016/j.jvs.2013.09.029
 43. Eidt JF, Gucwa AL, Ali A. How I do it: The neoaortoiliac system for treatment of aortoduodenal fistula after endovascular aortic repair. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2022;8(4):830–9. doi: 10.1016/j.jvscit.2022.11.001

УДК 613.2.032/.032:611.35

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-23-29



Мониторинг питания и гигиеническое обоснование профилактики алиментарно-зависимых заболеваний населения Западной Сибири (2006–2025 гг.): результаты и перспективы

Е.А. Вильмс

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

В статье обобщены направления и результаты научной деятельности коллективов кафедр Омского государственного медицинского университета в области гигиены и эпидемиологии питания населения регионов Западной Сибири за 20-летний период. В хронологическом порядке освещены основные этапы фундаментальных и прикладных исследований, направленных на решение актуальных проблем профилактики заболеваний с алиментарными факторами риска. Определены ключевые региональные проблемы питания населения, его влияние на здоровье жителей региона, приведены результаты внедрения разработанных технологий профилактики.

Ключевые слова: гигиена питания, эпидемиология питания, питание населения, Омская область, профилактика алиментарно-зависимых болезней, факторы риска, надзор за питанием

Поступила в редакцию: 15.08.2025. Получена после доработки: 25.09.2025. Принята к публикации: 27.10.2025

Для цитирования: Вильмс Е.А. Мониторинг питания и гигиеническое обоснование профилактики алиментарно-зависимых заболеваний населения Западной Сибири (2006–2025 гг.): результаты и перспективы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:23–29. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-23-29

Для корреспонденции: Вильмс Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12); ORCID: 0000-0002-0263-044X; тел.: (3812) 659919; e-mail: wilms26@yandex.ru

Nutrition monitoring and hygienic substantiation for prevention of alimentary-dependent diseases among Western Siberia population (2006–2025): Results and prospects

E.A. Vilms

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The article reviews the main directions of research activity and the results obtained by the specialists of Omsk State Medical University in the field of hygiene and epidemiology of population nutrition in Western Siberia over a 20-year period. The main stages of fundamental and applied research aimed at solving urgent problems of preventing diseases associated with alimentary risk factors are described in chronological order. The key problems of population nutrition and their impact on the population health in the region are identified; the results of implementing prevention technologies are presented.

Keywords: food hygiene, nutritional epidemiology, population nutrition, Omsk region, prevention of alimentary-dependent diseases, risk factors, nutritional surveillance

Received 15 August 2025; Revised 25 September 2025; Accepted 27 October 2025

For citation: Vilms E.A. Nutrition monitoring and hygienic substantiation for prevention of alimentary-dependent diseases among Western Siberia population (2006–2025): Results and prospects. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:23–29. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-23-29

Corresponding author: Elena A. Vilms, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12 Lenin str., Omsk, 644099, Russia); ORCID: 0000-0002-0263-044X; tel.: (3812) 659919; e-mail: wilms26@yandex.ru

Значимость питания в формировании здоровья населения, поддержании качества жизни, профилактике социально значимых неинфекционных заболеваний является определяющей. Несмотря на позитивные изменения в структуре питания россиян, произошедшие в последнее десятилетие, по-прежнему актуальными и нерешенными остаются проблемы, характеризующиеся дефицитом микронутриентов, ростом распространенности избыточной массы тела, ожирения и других факторов риска неинфекционных заболеваний. Крайне важным является организация

эпидемиологического мониторинга питания для определения региональных особенностей структуры питания и пищевого статуса населения [1, 2].

Двадцать лет назад проблемы нерационального питания и нарушений пищевого статуса, высокой распространенности алиментарно-зависимых болезней и связанной с ними смертности населения в нашей стране были еще более актуальны. При этом научно обоснованных данных о структуре питания, особенно в региональном контексте (в частности, в регионах Западной Сибири), было крайне недостаточно [1, 3, 4].

На кафедре гигиены питания человека совместно с кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета в 2006–2007 гг. начались исследования структуры фактического питания и пищевого статуса питания различных групп населения Омской области и соседних регионов Западной Сибири. Это потребовало организации эпидемиологического мониторинга, задачей которого было выявление приоритетных проблем питания и здоровья населения для дальнейшей работы по профилактике алиментарно-зависимой заболеваемости.

Целью этих исследований явилось обоснование мер по улучшению структуры питания и снижению потерь здоровья населения от заболеваний с алиментарными факторами риска на основе разработки и оценки эффективности комплекса профилактических мероприятий.

Предмет исследования представляли фактическое питание, пищевой статус, здоровье населения и отдельных его групп, качество жизни, связанное со здоровьем, факторы риска алиментарно-зависимой патологии.

На первом этапе исследований (2006–2007 гг.) на репрезентативной выборке жителей Омской области было установлено, что фактическое питание населения характеризовалось несбалансированностью в количественном и качественном отношении. Нарушения структуры питания носили массовый характер и способствовали формированию риска развития многих хронических неинфекционных заболеваний [3, 5].

Ключевыми проблемами питания жителей региона стали избыточная калорийность рациона у более чем половины населения ($55,9 \pm 1,9\%$), низкое содержание в рационе жиров растительного происхождения ($у 32,1 \pm 2,1\%$), низкий уровень потребления полиненасыщенных жирных кислот – $4,9\%$ от общей калорийности рациона. При доле лиц с высоким уровнем потребления холестерина $51,0 \pm 0,9\%$ удельный вес лиц с недостаточным потреблением фосфолипидов составил $58,9 \pm 1,3\%$. При общем адекватном потреблении белка имел место недостаток метионина ($у 67,1\%$ с глубиной недостатка $32,1\%$). В перечень приоритетных для коррекции микронутриентов вошли из витаминов: фолиевая кислота, ниацин, витамины B_2 ; из минеральных веществ: йод, медь, селен, кобальт, цинк, сера, магний, фосфор [5, 6].

По результатам исследования пищевого статуса выявлена избыточная масса тела у более чем половины обследованных ($54,3\%$), в том числе у $21,9\%$ отмечено ожирение I–III степеней. Обратило на себя внимание широкое распространение неблагоприятного типа ожирения – абдоминального [5].

Результаты исследования качества жизни, связанного со здоровьем, показали низкий его уровень, особенно у сельского населения региона, и определили необходимость разработки и реализации соответствующих целевых профилактических программ, ориентированных на эту часть населения региона [6].

Новым (на тот момент) направлением исследований была оценка обеспеченности населения минеральными

веществами. Исследование волос, проведенное на выборке из разных возрастных групп жителей региона, показало, что у $46,4\%$ детей 3–6 лет, $30,8\%$ детей 7–14 лет и $73,0\%$ взрослых имеются существенные нарушения минерального обмена, требующие коррекции. В качестве приоритетных минеральных веществ были определены: йод, селен, кобальт, цинк, медь, кальций, магний [5, 7].

Таким образом, на первом этапе мониторинга были установлены основные макро- и микронутриентные риски и определены ведущие направления профилактики алиментарно-зависимых болезней, в первую очередь сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных: организация мониторинга и последующее создание на его основе системы надзора за питанием населения, разработка дифференцированных образовательных программ для отдельных групп организованного и «неорганизованного» населения, разработка и применение обогащенных микронутриентами продуктов питания массового потребления с учетом региональной специфики структуры питания как реализация популяционной стратегии профилактики, разработка и рациональное применение биологически активных добавок к пище, содержащих микро- и макронутриенты [5, 6].

На втором этапе (2008–2013 гг.) в исследованиях (преимущественно экспериментального характера) была дана оценка эффективности предложенных ранее технологий профилактики. Продолжилось проведение эпидемиологического мониторинга питания, здоровья и качества жизни населения, углубленное изучение проблемы микроэлементозов, реализованы обоснование и оценка эффективности применения отдельных направлений профилактики.

Среди работ, имеющих большое практическое значение, в этот период следует особо отметить исследования оценки эффективности использования витаминно-минеральных комплексов для улучшения обеспеченности детей и взрослых биоэлементами. Применение витаминно-минеральных комплексов показало их эффективность для восполнения дефицита эссенциальных макро- и микроэлементов, что выразилось в улучшении обеспеченности организма детей медью, йодом, цинком, селеном и кальцием, взрослых – кальцием, медью, хромом, железом, магнием, марганцем, цинком, а также нормализацией минерального обмена в целом [5–8].

Значительное число исследований по созданию новых обогащенных микронутриентами пищевых продуктов в этот период было выполнено при сотрудничестве с предприятиями пищевой промышленности региона. Учитывая широкое распространение и характер дефицитных состояний, совместно разработан состав молочного продукта, обогащенного микронутриентами, приоритетными для населения Омского региона (селен, медь, кальций, цинк). Установлена эффективность применения нового кисломолочного биопродукта функционального назначения «Бифидин»

для улучшения структуры питания и элементного статуса взрослого населения [9].

Проведенные исследования позволили объективно оценить роль питания и микронутриентной недостаточности в развитии анемий. Так, в дополнение к микроэлементному статусу была определена обеспеченность некоторыми витаминами, задействованными в процессах кроветворения. Распространенность гиповитаминозов B_9 и B_{12} у населения г. Омска составила $63,2 \pm 5,8$ и $13,2 \pm 4,1\%$ соответственно [10]. Также проведено определение содержания витаминов (аскорбиновая кислота, витамины B_1 и B_2 , B_6 , PP) в продуктах животного и растительного происхождения, составляющих основу питания жителей региона. Содержание витаминов B_1 и B_2 в исследуемых образцах круп, хлеба и овощах оказалось существенно ниже справочных величин [7, 11].

Эти данные были использованы для дальнейших научных разработок. Предложена технология производства кисломолочного биопродукта «Пролакта», обогащенного микронутриентами (железо, цинк), витаминами (A, E, B_1 , B_6 , C, PP, фолиевая кислота), пропионовокислыми и бифидобактериями. В контролируемом исследовании изучена его эффективность для коррекции анемий, связанных с питанием, и гиповитаминозов фолатов и B_{12} . Показано, что регулярное употребление биопродукта эффективно для коррекции гиповитаминоза B_9 [8, 10].

Оценено влияние приема разработанных обогащенных продуктов на активность антиоксидантной системы глутатиона в условиях чрезмерных физических нагрузок. В подостром эксперименте с участием белых беспородных крыс установлено, что регулярный прием в условиях чрезмерных физических нагрузок продуктов «Бифидин» и «Пролакта» позволяет эффективно нейтрализовать процессы перекисного окисления липидов и нормализовать показатели системы глутатиона, что позволило рекомендовать использование этих продуктов спортсменами и лицами с высокой физической активностью [11].

Число научных исследований, посвященных изучению взаимосвязи между геномом, питанием и здоровьем человека, в этот период резко возросло. Данные о распространенности различных вариантов генов-кандидатов, ассоциированных с повышенным риском развития той или иной патологии, были необходимы также и для реализации популяционной стратегии профилактики хронических неинфекционных заболеваний современного человека. Впервые в 2010 году проведено исследование распространенности 8 генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития мультифакторных заболеваний: сердечно-сосудистая патология, нарушения липидного обмена, болезни обмена веществ (сахарный диабет), нарушения фолатного цикла, показавшее высокую частоту обнаружения их вариантов ассоциированных с повышенным риском заболеваний, что вносит вклад в формирование заболеваемости населения в г. Омске [12].

Продолжалось изучение выявленных приоритетных проблем: проведена оценка питания с позиций оценки распространенности алиментарных факторов риска актуальных социальнозначимых сердечно-сосудистых заболеваний, онкопатологии, сахарного диабета [13–17].

В частности, оценены величины потребления населением нутриентов и продуктов, играющих доказанную роль в формировании сердечно-сосудистой патологии [17]. В описательных эпидемиологических исследованиях дана оценка распространенности алиментарных факторов риска развития онкологических заболеваний [13]. Установлена распространенность таких факторов, как употребление соленой пищи, красного и переработанного мяса, пристрастие к жирной пище, злоупотребление алкоголем, курение, недостаток в рационе пищевых волокон, овощей и фруктов [13, 15, 17].

По итогам проведенных исследований была показана готовность разработанных технологий профилактики к их широкому практическому внедрению, что постепенно происходило на очередном этапе (2014–2018 гг.).

Коллективы кафедр в сотрудничестве с учреждениями здравоохранения, Роспотребнадзора, пищевыми предприятиями региона отработывали вопросы практического внедрения мероприятий в четырех ранее обозначенных направлениях. Для оценки текущей ситуации, ее изменения в сравнении со стартовым этапом, изучения практической результативности предложенных технологий в 2017–2018 гг. был проведен диагностический срез и анализ данных эпидемиологического мониторинга. Направления, по которым проводился сбор информации, включали фактическое питание, качество жизни, исследование пищевого статуса.

Хотя микронутриентный состав рациона жителей оставался дефицитным по содержанию цинка ($32,4 \pm 2,6\%$), селена ($29,7 \pm 2,5\%$), меди ($26,8 \pm 2,4\%$), магния ($26,2 \pm 2,4\%$), железа ($23,9 \pm 2,3\%$), к 2018 году отмечена тенденция к снижению частоты дисэлементозов на территории региона в сравнении с 2007–2010 гг. На этом этапе был выявлен выраженный недостаток витамина D и фолиевой кислоты соответственно у $70,9 \pm 3,6$ и $63,2 \pm 5,6\%$ обследуемых лиц. Установлено, что значительная часть населения испытывает недостаток витаминов B_1 ($47,5 \pm 4,2\%$), B_6 ($49,7 \pm 3,8\%$), и витамина E ($47,1 \pm 4,0\%$) [18, 19].

К 2018 году по сравнению с первоначальным этапом исследования значительно сократилась доля лиц с избыточной массой тела и ожирением (с $54,3$ до $46,1\%$). Тем не менее распространенность избыточной массы тела среди населения Омской области в 2018 г. составила $25,7 \pm 2,8\%$, распространенность ожирения 1-й степени – $13,3 \pm 2,2\%$, 2-й степени – $5,4 \pm 1,5\%$, 3-й степени – $1,7 \pm 0,8\%$. Это потребовало детального изучения ситуации. Было установлено, что рацион более 60% жителей региона характеризовался

несбалансированным питанием жировому компоненту: недостаточное содержание в рационе полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов, избыточное потребление холестерина, насыщенных жирных, мононенасыщенных жирных кислот, линолевой кислоты, оценено содержание трансизомеров жирных кислот в пищевых продуктах [18].

В этот временной период для реализации одной из главных задач эпидемиологического мониторинга питания – определения региональных особенностей – проводился сравнительный анализ фактического питания и пищевого статуса населения территорий Западной Сибири, отличающихся по климато-географическим и социально-экономическим характеристикам. Выполнена гигиеническая оценка фактического питания населения северного региона. При исследовании элементного статуса жителей двух городов Западной Сибири установлены различия в обеспеченности макро- и микроэлементами на этих территориях [20].

Не меньшее влияние на характер потребления, а также на структуру продуктового набора оказывают социально-экономические факторы [21]. Период 2014–2018 гг. характеризовался введением внешних санкций недружественных государств, стартом программ импортозамещения продовольствия, была разработана Стратегия повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года. Динамика показателей, характеризующих потребление продуктов питания, постоянно изменяется, что в региональном аспекте требует корректировки управленческих решений в области организации мониторинга [1].

Произошедшие в 2019–2024 гг. изменения социально-экономической ситуации определялись произошедшей пандемией новой коронавирусной инфекции, началом специальной военной операции, усилением внешних санкций. В стране в этот период реализовывались национальные проекты, в частности национальный проект «Демография», включавший комплекс мер по формированию здорового питания на федеральном, региональном уровнях. Все это повлекло за собой изменения социально-экономических условий и определило необходимость проведения очередного мониторингового исследования.

Четвертый этап исследований (2019–2024 гг.) посвящен научному сопровождению и оценке эффективности реализованного комплекса мер по формированию приверженности здоровому питанию населения, предусмотренного федеральным проектом «Укрепление общественного здоровья», включающего повышение доступа населения к пищевой продукции, способствующей ликвидации дефицита макро- и микронутриентов, обеспечение качества пищевых продуктов, реализацию адресных образовательных программ в области здорового питания и ряд других [18]. Мониторинговый срез и анализ данных о питании, здоровье и качестве жизни населения региона был проведен в 2023 г.

Отмечено уменьшение доли населения с избыточным потреблением энергии по сравнению с 2018 г.

(с 42,7 до 37,2%; $I^2 = 11,1$; $p < 0,01$). Снизилось потребление насыщенных жирных кислот, трансизомеров жирных кислот, холестерина, фосфолипидов, увеличилось потребление полиненасыщенных жирных кислот, доля лиц с адекватным потреблением мононенасыщенных жирных кислот выросла с 50,6 до 56,1% ($I^2 = 6,81$; $p < 0,05$) [18].

Учитывая, что в конце второго десятилетия XI века для населения России по-прежнему остается проблемой множественная недостаточность витаминов и ряда минеральных веществ, большое количество работ было посвящено изучению микронутриентной обеспеченности и роли отдельных нутриентов, в том числе таких, как витамин D, фолаты, холин, кремний, калий и ряд других [18, 19, 22].

Оценка критически значимых нутриентов в рационе коснулась в первую очередь потребления пищевой соли: установлено значимое снижение потребления пищевой соли с 2006 по 2023 г., но превышение рекомендованных уровней все еще характерно для 88,5% взрослого населения региона, что создает повышенный риск развития алиментарно-зависимых заболеваний [18].

К числу позитивных изменений следует отнести значимое увеличение потребления витаминов B₁, C, магния, калия, в то же время снизилось количество в рационе витамина B₂, биотина, холина, кальция, цинка. В сравнении с 2018 г. распространенность дефицитных состояний по витаминам D, E, B₁, B₆, фолатам значительно снизилась ($p < 0,05$), обеспеченность эссенциальными элементами осталась прежней [18].

Уменьшилась распространенность II–III степеней ожирения (с $7,1 \pm 1,1$ до $2,4 \pm 0,9\%$), наметилась тенденция к снижению частоты недостаточной массы тела (с $5,4 \pm 1,4$ до $3,0 \pm 0,8\%$; $p = 0,078$). Снизилась распространенность симптомов, потенциально свидетельствующих о микронутриентной недостаточности ($p < 0,001$). Чаще других встречались симптомы недостаточной обеспеченности витаминами B₂, B₆, ниацином и железом [18, 20].

Результаты анализа качества жизни, связанного со здоровьем, полученные с применением опросника SF-36 и самооценки здоровья, психологического и социального благополучия демонстрируют более высокие уровни качества жизни и компонентов, его формирующих, в 2023 году, более выраженные изменения коснулись мужской популяции [18].

Разработка просветительских программ для различных групп населения выходит на первый план в решении проблемы сохранения здоровья, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни населения [1]. К изменениям, свидетельствующим об эффективности реализации образовательных программ среди населения Омского региона, следует отнести повышение уровня знаний о структуре здорового рациона и формирование практик в области здорового питания. Опираясь на исследования по оценке эффективности реализации, можно сказать, что произошло увеличение доли респондентов, считающих, что

в структуре рациона должны преобладать овощи, фрукты и зерновые продукты, использующих йодированную соль, витаминно-минеральные комплексы. Ведущим критерием выбора пищевых продуктов потребителями в 2018–2023 гг. стало являться их качество [18].

Совокупность 20-летних исследований позволила решить круг научно-практических задач по разработке научно-методических основ профилактики алиментарно-зависимых болезней для регионального уровня реализации. В их числе: гигиеническая оценка фактического питания различных групп населения региона с позиций его физиологической полноценности и безопасности; диагностика нарушений пищевого статуса и микроэлементозов у населения (в разрезе территорий, половозрастных групп, характера питания); изучение потерь здоровья населения и качества жизни, обусловленных воздействием алиментарных факторов риска, определение гигиенических, социально-экономических и генетических предпосылок нарушений структуры питания населения и оценка их вклада в формирование патологии; обоснование и экспериментальная оценка эффективности профилактических мероприятий в отношении нарушений структуры питания, пищевого статуса и болезней с алиментарными факторами риска.

Решение этой проблемы, имеющей существенное медико-социальное значение, было бы невозможным без создания и внедрения системы надзора за питанием населения, который понимается как информационно-аналитическая подсистема системы профилактики алиментарно-зависимой патологии [1]. При этом дано научное обоснование системы надзора за питанием населения, основанное на современных представлениях о причинности алиментарно-зависимых болезней, обоснована структура информационной подсистемы (перечень информационных потоков) для диагностики причинно-следственных связей в системе «питание – здоровье населения», сформулировано представление о системе эпидемиологического контроля алиментарно-зависимой патологии [5].

Фактически речь может идти о сформулированном подходе, который позволил в современных, меняющихся социально-экономических условиях: оценить питание и здоровье населения, выделить приоритетные проблемы профилактики алиментарно-зависимой патологии; предложить и оценить эффективность технологий ее профилактики; организовать профилактику алиментарно-зависимых болезней на территории Омской области и нескольких соседних регионов; повысить качество жизни, связанное со здоровьем, улучшить показатели пищевого статуса и здоровья населения.

Перспективы продолжения работ в научном плане связаны с развитием т. н. «цифровой нутрициологии», в т. ч. персонализированной, а в практическом плане – с развитием риск-ориентированного подхода к профилактике заболеваний, связанных с питанием, созданием алгоритмов разработки персонализированных

рекомендаций по питанию [1]. Остается актуальной дальнейшая разработка технологий профилактики алиментарно-зависимых заболеваний с учетом генетических, социально-экономических, экологических, климатогеографических, этнических, экономических особенностей регионов.

Заключение

Разработанная и внедренная система эпидемиологического мониторинга питания и здоровья населения региона позволила получить репрезентативные данные об особенностях питания и здоровье населения (величины потребления макро- и микронутриентов, характеристика пищевого статуса) на протяжении 20-летнего периода наблюдения и стала основой для научного обоснования системы профилактики.

Приоритетными проблемами питания в Омском регионе являются несбалансированность питания, особенно жирового компонента, избыточное потребление пищевой соли, недостаточное количество витаминов и минералов, что, в свою очередь, приводит к нарушению пищевого статуса: витаминно-минеральной обеспеченности, развитию избыточной массы тела и ожирению и другим алиментарно-зависимых заболеваний, а также снижению качества жизни, связанного со здоровьем.

Система профилактики алиментарно-зависимых болезней, основанная на надзоре за питанием и включающая такие технологии, как разработка и рациональное применение биологически активных добавок к пище, обогащение продуктов, система образовательных мероприятий, показала свою эффективность. В результате внедрения произошло улучшение структуры питания, положительные изменения со стороны пищевого статуса, улучшение знаний и практик по вопросам здорового питания.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Ключевые проблемы в структуре потребления пищевой продукции и прорывные технологии оптимизации питания для здоровьесбережения населения России. *Вопросы питания*. 2024;93(1):6–21. [Tutelyan VA, Nikityuk DB. Key challenges in the dietary intake structure and cutting edge technologies for optimizing nutrition to protect the health of the Russian population. *Problems of Nutrition*. 2024;93(1):6–21 (In Russ.)]. doi: 10.33029/0042-8833-2024-93-1-6-21
2. Шуматов В.Б., Транковская Л.В., Иванова И.Л., Важенина А.А., Ямилова О.Ю., Царковскис Е.А., Кешабянц Э.Э., Денисова Н.Н., Смирнова Е.А. Результаты изучения алиментарных факторов риска здоровью обучающихся медицинского вуза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;4:5–9. [Shumatov VB, Trankovskaya LV, Ivanova IL, Vazhenina AA, Yamilova OYu, Tsarkovskis EA, Keshabyants EE, Denisova NN,

- Smirnova EA. The results of the study on alimentary health risk factors of medical university students. *Pacific Medical Journal*. 2024;4:5-9 (In Russ.)). doi: 10.34215/1609-1175-2024-4-5-9
3. Турчанинов Д.В., Турчанинова М.С., Брусенцова А.В., Резанова Н.В. Влияние химического состава продуктов питания на здоровье населения Омской области. *Экология человека*. 2015;5:3-7. [Turchaninov DV, Turchaninova MS, Brusentsova AV, Rezanova NV. Effect of food chemical composition on population health in Omsk Region. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2015;5:3-7 (In Russ.)].
 4. Тармаева И.Ю., Ефимова Н.В., Баглушкина С.Ю. Гигиеническая оценка питания и риск заболеваемости, связанный с его нарушением. *Гигиена и санитария*. 2016;95(9):868-72. [Tarmaeva IYu, Efimova NV, Baglushkina SYu. Hygienic estimation of the nutrition and the risk of morbidity associated with its violation. *Hygiene and Sanitation*. 2016;95(9):868-72 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-9-868-872
 5. Боярская Л.А., Турчанинов Д.В., Ерофеев Ю.В., Корнеева Е.А. Преодоление дефицита микронутриентов у населения Омской области. *Здоровье населения и среда обитания*. 2008;7(184):49-53. [Boyarskaya LA, Turchaninov DV, Erofeev YuV, Korneeva EA. Overcoming micronutrient deficiencies in the Omsk region. *Population health and environment. Public Health and Life Environment*. 2008;7(184):49-53 (In Russ.)].
 6. Козубенко О.В., Турчанинов Д.В. Гигиеническая оценка питания и качество жизни, связанное со здоровьем, подростков региона Западной Сибири. *Здоровье населения и среда обитания*. 2014;8(257):32-5. [Kozubenko OV, Turchaninov DV. Nutrition hygienic assessment and health related to quality of life of Western Siberia adolescents. *Public Health and Life Environment*. 2014;8(257):32-5 (In Russ.)].
 7. Козубенко О.В., Турчанинов Д.В., Боярская Л.А., Глаголева О.Н., Погодин И.С., Лукша Е.А. Гигиеническая оценка содержания водорастворимых витаминов в рационе питания подростков. *Гигиена и санитария*. 2015;94(8):40-5. [Kozubenko OV, Turchaninov DV, Boyarskaya LA, Glagoleva ON, Pogodin IS, Luksha EA. Hygienic assessment of the content of water-soluble vitamins in the food rations of adolescents. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(8):40-5 (In Russ.)].
 8. Глаголева О.Н., Турчанинов Д.В., Боярская Л.А., Богдашин И.В. Гигиеническое обоснование профилактики алиментарно-зависимых анемий с помощью кисломолочного обогащенного биопродукта. *Гигиена и санитария*. 2015;94(8):35-9. [Glagoleva ON, Turchaninov DV, Boyarskaya LA, Bogdashin IV. Hygienic substantiation of the prevention of nutrition associated anemia with the aid of fortified fermented milk bioproduct. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(8):35-9 (In Russ.)].
 9. Богдашин И.В., Мальцева Н.Е., Шкреба Л.И., Боярская Л.А., Ерофеев Ю.В., Турчанинов Д.В. «Бифидин» – обогащенный кисломолочный продукт. *Переработка молока*. 2013;2(160):48-51. [Bogdashin IV, Maltseva NE, Shkreba LI, Boyarskaya LA, Erofeev YuV, Turchaninov DV. "Bifidin" is a fortified fermented milk product. *Pererabotka Moloka*. 2013;2(160):48-51 (In Russ.)].
 10. Глаголева О.Н., Турчанинова М.С., Боярская Л.А. Современные подходы к профилактике анемий, связанных с питанием. *Научный медицинский вестник Югры*. 2012;1-2:62-5. [Glagoleva ON, Turchaninova MS, Boyarskaya LA. Modern approaches to the prevention of nutritional anemia. *Nauchnyi Meditsinskii Vestnik Yugry*. 2012;1-2:62-5 (In Russ.)].
 11. Турчанинов Д.В., Боярская Л.А., Богдашин И.В., Багрова Л.В., Готвальд А.Р., Козубенко О.В. Влияние регулярного приема обогащенных микронутриентами кисломолочных продуктов питания на некоторые показатели обмена железа у подростков, занимающихся спортом. *Гигиена и санитария*. 2015;94(9):76-9. [Turchaninov DV, Boyarskaya LA, Bogdashin IV, agrova LV, Gotvald AR, Kozubenko OV. Influence of regular intake of fermented milk products enriched by micronutrients on some indices of iron metabolism in adolescents involved in sports. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(9):76-9 (In Russ.)].
 12. Вильмс Е.А., Долгих Т.И., Турчанинов Д.В. Распространенность полиморфизмов генов, ассоциированных с социально-значимыми мультифакторными заболеваниями, у населения Омска. *Медицинский альманах*. 2012;3(22):169-72. [Vilms EA, Dolgih TI, Turchaninov DV. The prevalence of polymorphisms of genes associated with socially significant multifactorial diseases in the population of Omsk. *Medical Almanac*. 2012;3(22):169-72 (In Russ.)].
 13. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А. Питание и пищевые привычки, ассоциированные с риском развития колоректального рака у населения Омского региона: исследование случай-контроль. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(1):67-73. [Shirlina NG, Stasenko VL, Turchaninov DV, Sokhoshko IA. Nutrition and dietary habits associated with risk of colorectal cancer in the population of Omsk region: case-control study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(1):67-73 (In Russ.)]. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-67-73
 14. Юнацкая Т.А., Турчанинов Д.В., Власенко Н.Ю., Павлинова Е.Б., Брусенцова А.В. Особенности структуры питания детей дошкольного возраста с сахарным диабетом 1-го типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;2(92):41-7. [Yunatskaya TA, Turchaninov DV, Vlasenko NYu, Pavlina EB, Brusentsova AV. Dietary patterns of preschool children with type I diabetes. *Pacific Medical Journal*. 2023;2(92):41-7 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2023-2-41-47
 15. Гаус О.В., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Характер питания и пищевые привычки в молодежной среде. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):37-40. [Gaus OV, Livzan MA, Turchaninov DV, Popello DV. Nutrition specific and eating habits among young people. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(4):37-40 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20212404137
 16. Юнацкая Т.А., Цуканов А.Ю., Турчанинов Д.В., Сатыбалдин Д.А., Ширинский В.А., Голева О.П. Особенности фактического питания и их связь с характеристиками эякулята у мужчин с идиопатическим бесплодием: потенциал алиментарной профилактики и коррекции. *Гигиена и санитария*. 2019;98(7):788-92. [Yunatskaya TA, Tsukanov AYu, Turchaninov DV, Satibaldin DA, Shirinskiy VA, Goleva OP. Features of actual nutrition and their relationship with characteristics of the semen indices in men with idiopathic infertility: the potential of alimentary prevention and correction. *Hygiene and Sanitation*. 2019;98(7):788-92 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-788-792
 17. Викторова И.А., Стасенко В.Л., Ширлина Н.Г., Муромцева Г.А., Ливзан М.А. Пищевые привычки у населения Омского региона и нерациональное питание в ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным исследования ЭССЕ-РФ2. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):52-9. [Viktorova IA, Stasenko VL, Shirlina NG, Muromtseva GA, Livzan MA. Eating habits among the Omsk Oblast population and poor nutrition in association with cardiovascular diseases according to the ESSE-RF2 study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):52-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4383
 18. Меньщикова Ю.В., Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Козубенко О.В., Брусенцова А.В., Турчанинова М.С., Юнацкая Т.А., Глаголева О.Н., Чубарова А.Д. Гигиеническая оценка эффективности реализации федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» в части формирования приверженности здоровому питанию взрослого населения Омской области в 2018–2023 гг. *Вопросы питания*. 2025;94(1):71-81. [Menshchikova YuV, Vilms EA, Turchaninov DV, Kozubenko OV, Brusentsova AV, Turchaninova MS, Yunatskaya TA, Glagoleva ON, Chubarova AD. Hygienic assessment of the effectiveness of implementation of the Federal Project "Strengthening public health" in terms of forming a commitment to healthy nutri-

- tion among the adult population of the Omsk region in 2018–2023. *Problems of Nutrition*. 2025;94(1):71–81 (In Russ.)). doi: 10.33029/0042-8833-2025-94-1-71-81
19. Брусенцова А.В., Гусева П.А., Пospelova И.А., Турчанинов Д.В., Козубенко О.В. Гигиеническая оценка поступления калия с пищевыми продуктами. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;3:52–6 [Brusentsova AV, Guseva PA, Pospelova IA, Turchaninov DV, Kozubenko OV. Hygienic assessment of potassium intake from food. *Pacific Medical Journal*. 2023;3:52–6 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2023-3-52-56
20. Гогадзе Н.В., Турчанинов Д.В. Гигиеническая оценка пищевого статуса и потерь здоровья населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры от алиментарно-зависимых болезней. *Санитарный врач*. 2014;11:42–6. [Gogadze NV, Turchaninov DV. Hygienic assessment of nutritional status and health losses of the population of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra from alimentary-dependent diseases. *Sanitary Doctor*. 2014;11:42–6 (In Russ.)].
21. Мартинчик А.Н., Кешабянц Э.Э., Мартинчик Э.А., Смирнова Е.А. Социально-экономические факторы и характер индивидуального питания взрослого населения России. *Вопросы питания*. 2025;94(3):29–40. [Martinchik AN, Keshabyants EE, Martinchik EA, Smirnova EA. Socio-economic factors and the dietary intake of the adult population of Russia. *Problems of Nutrition*. 2025;94(3):29–40 (In Russ.)]. doi:10.33029/0042-8833-2025-94-3-29-40
22. Брусенцова А.В., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А., Юнацкая Т.А. Гигиеническая оценка безопасности поступления никеля с пищевыми продуктами у взрослого населения региона Западной Сибири. *Анализ риска здоровью*. 2023;1:63–72. [Brusentsova AV, Turchaninov DV, Sokhoshko IA, Yunatskaya TA. Hygienic assessment of the safety of nickel intake with food products in the adult population of the Western Siberia region. *Health Risk Analysis*. 2023;1:63–72 (In Russ.)]. doi 10.21668/health.risk/2023.1.07

УДК 616.65-002-089

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-30-37



Современное состояние проблемы отбора пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на оперативное лечение

В.В. Данилов, Д.А. Радько

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Отбор пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) для оперативного лечения остается нерешенной задачей в клинической практике. Анализ литературы указывает на отсутствие единых воспроизводимых критериев для определения показаний к хирургическому вмешательству, что затрудняет прогнозирование исходов при сопоставимой катанестической эффективности различных методов оперативного воздействия. Современные подходы комбинируют субъективные оценки симптомов, морфологические и функциональные показатели, однако ни один из них по отдельности не обладает достаточной дискриминационной способностью. Перспективным направлением является интеграция аналитической уродинамики и нейрофизиологических представлений о координации детрузора и сфинктерного аппарата для более точной стратификации риска и персонализированного выбора тактики лечения.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, инфравезикальная обструкция, расстройства мочеиспускания, показания к оперативному лечению, неинвазивные уродинамические исследования

Поступила в редакцию: 26.05.2025. Получена после доработки: 11.07.2025, 25.07.2025, 03.10.2025. Принята к публикации: 27.10.2025

Для цитирования: Данилов В.В., Радько Д.А. Современное состояние проблемы отбора пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на оперативное лечение. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:30–37. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-30-37

Для корреспонденции: Попова Дарья Олеговна, – врач-ординатор по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета (690920, Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10); ORCID: 0009-0001-3162-6933; тел.: +7 (924) 333-63-11; e-mail: popova_d.o.2000@mail.ru

Current state of the problem of selecting patients with benign prostatic hyperplasia for surgical treatment

V.V. Danilov, D.A. Radko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Selection of candidates with benign prostatic hyperplasia (BPH) for surgery remains an unsolved clinical task due to the lack of uniform, reproducible criteria. This impedes prediction of outcomes with comparable follow-up effectiveness of different surgical methods. Evidence synthesis indicates that subjective symptom scales, morphological descriptors, and functional parameters each have limited discriminative value when used in isolation. A more accurate, personalized decision-making framework may emerge from integrating analytical urodynamics with neurophysiological insights into detrusor-sphincter coordination, thereby improving risk stratification and surgical indication setting.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, infravesical obstruction, urinary disorders, indications for surgical treatment, non-invasive urodynamic studies

Received 26 May 2025; Revised 11, 25 July, 3 October 2025; Accepted 27 October 2025

For citation: Danilov V.V., Radko D.A. Current state of the problem of selecting patients with benign prostatic hyperplasia for surgical treatment. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:30–37. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-30-37

Corresponding author: Dmitrii A. Radko, graduate student of the Institute of Surgery of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0003-1737-0649; tel.: +7 (914) 799-75-19; e-mail: d.radko@m.tgmu.ru

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин старше 50 лет. Заболевание характеризуется пролиферацией стромальных и эпителиальных клеток предстательной железы, что приводит к увеличению ее объема [1]. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств взаимосвязи между размерами аденоматозной ткани

и выраженностью симптомов расстройств мочеиспускания, следует отметить, что проблема гиперплазии предстательной железы по-прежнему занимает ведущее место в урологической практике [2].

Актуальность изучения данной патологии напрямую связана с увеличением продолжительности жизни и старением населения. Так, согласно заявлениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), средняя

продолжительность жизни постоянно увеличивается. В 2000 году она составляла 66,8 года, а в 2019 увеличилась до 73,4 года [3]. По данным ООН, доля населения старше 65 лет вырастет с 9% в 2019 г. до 16% к 2050 г. [4]. Поскольку увеличивается количество мужчин старше 50 лет, закономерно растет и число пациентов, страдающих аденомой простаты (А.З. Винаров и соавт., 2002, О.Б. Лоран и соавт., 2000). Растет и частота встречаемости больных гиперплазией предстательной железы с возрастом [5].

В литературе одним из первых обобщающих эпидемиологических исследований, посвященных распространенности аденомы предстательной железы, стала работа Berry и соавт., опубликованная в 1984 г. Авторы проанализировали данные 10 аутопсийных исследований и показали, что гистологические признаки ДГПЖ обнаруживаются у 8% мужчин в возрасте 31–40 лет, у 50% – в возрасте 51–60 лет и у 80–90% – в возрасте 70–80 лет [6]. В 1990 году в рамках длительного популяционного исследования Olmsted County Study было показано, что увеличение объема простаты на 1,9% ежегодно и снижение объемной скорости опорожнения на 2% в год наблюдаются у 50% мужчин старше 60 лет [7]. Рост заболеваемости ДГПЖ подтверждается и более современными источниками. Согласно Global Burden of Disease Study 2019 г., число мужчин с клинически выраженной ДГПЖ в возрасте 60 лет и старше составило 79 миллионов, что на 119% больше по сравнению с 1990 г. [8]. В исследовании 2025 г. сообщается, что признаки ДГПЖ выявляются у 45% мужчин старше 45 лет и у 80% – старше 70 лет [9]. В России у мужчин старше 40 лет встречаемость расстройств мочеиспускания составляет от 58 до 64%, достигая в возрасте старше 80 лет более чем 90%. Эти цифры сопоставимы с результатами ряда исследований, проведенных в Европе, Азии и Америке [10]. Такой рост показателей, с одной стороны, объясняется увеличением продолжительности жизни и старением населения, а с другой – широким внедрением анкетирования и более доступными методами объективной диагностики.

Целью настоящего обзора литературы является обобщение информации о существующих подходах к определению показаний к оперативному лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Симптомы нарушения мочеиспускания и способы их оценки

Симптомы расстройств мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ описываются с помощью стандартизированных опросников, которые применяются для первичной оценки, динамического наблюдения и принятия решений о смене терапии. Первые системы оценки симптомов, такие как таблица Boyarsky, были разработаны преимущественно для анализа ответа на медикаментозное лечение и не предполагали дифференциации между ирритативной и обструктивной симптоматикой [11]. Позднее Madsen и Iversen предложили модифицированную шкалу для

определения показаний к хирургическому лечению, предложив деление на легкую (< 10 баллов), умеренную (10–20 баллов) и тяжелую (> 20 баллов) степень симптоматики [12].

Ключевым этапом стандартизации стало создание Индекса симптомов Американской урологической ассоциации (AUA-SI), разработанного под руководством M.I. Barry и утвержденного в 1992 г. Расширенная шкала тяжести симптомов (0–5 баллов на каждый вопрос) и последующее включение оценки качества жизни (QoL) позволили трансформировать его в Международную шкалу оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS), которая используется по настоящее время для оценки тяжести состояния, стратификации пациентов и верификации необходимости хирургического вмешательства [13]. Несмотря на широкое распространение, IPSS имеет ограниченную способность различать механизмы симптомов и не учитывает индивидуальные особенности восприятия.

В попытке приблизить оценку симптомов к повседневной клинической реальности был разработан опросник DAN-PSS (1993), основанный на двухмерной модели: оценка частоты симптомов и степени их влияния на повседневную жизнь (по 4-балльной шкале). При сравнении с индексами Boyarsky, Madsen – Iversen и IPSS, шкала DAN-PSS продемонстрировала более высокую чувствительность к изменениям после лечения, однако не получила широкого распространения в рутинной практике [14].

Современные опросники также включают инструменты, ориентированные на конкретные фенотипы. Так, шкала Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q) применяется для выявления симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) и их влияния на качество жизни. Опросник состоит из двух частей: шкалы выраженности симптомов (Symptom Bother Scale) и шкалы качества жизни (HRQL), охватывающей сон, тревожность и социальную активность [15].

С целью повышения доступности оценки симптомов у пациентов с низким уровнем грамотности предложена визуальная шкала LUTS-V, основанная на пиктограммах, отражающих дневную частоту, никтурию, силу струи и влияние симптомов на качество жизни. По сравнению с предыдущими версиями (например, VPSS) в LUTS-V оптимизированы изображения и снижена когнитивная нагрузка, что повышает ее применимость в скрининговых и амбулаторных условиях.

Принципиально иной подход предложен в рамках проекта LURN (Symptoms of Lower Urinary Tract Dysfunction Research Network), инициированного Национальным институтом диабета, болезней органов пищеварения и почек США (NIDDK). Целью LURN является переход от описательной оценки симптомов к их стратификации по патофизиологическим механизмам. Консорциум разработал серию опросников, включая LURN SI-29 – расширенную версию для научных исследований и LURN SI-10 – компактный вариант для клинической практики. Последний позволяет

быстро оценивать спектр симптомов, включая urgency, недержание, дизурию и обструкцию, у пациентов обоих полов [16].

Дополнительно в рамках LURN были проведены исследования с использованием функциональной МРТ, выявившие изменения в активности нейронных сетей у пациентов с urgency, что подтверждает вклад центральной регуляции в клиническую картину. На основании анализа больших данных и кластеризации симптомов были выделены фенотипические группы, отличающиеся по механизмам и ответу на лечение. Это открывает перспективы для персонализированной терапии, ориентированной не только на выраженность, но и на природу симптомов.

Таким образом, несмотря на то что IPSS остается стандартом первичной оценки симптомов ДГПЖ, современные шкалы (LUTS-V, OAB-q, LURN) и принципы фенотипирования позволяют углубить понимание клинической картины и повысить обоснованность выбора лечебной тактики.

Инвазивная и неинвазивная уродинамическая оценка

Объединенная оценка функциональных и визуальных параметров нижних мочевых путей позволяет получить более точную информацию о механизмах нарушений и формировать обоснованное решение о дальнейшей тактике лечения.

Урофлоуметрия остается базовым скрининговым методом, применяемым для оценки объема и скорости потока мочи при спонтанном мочеиспускании. Для оценки наиболее часто используется параметр максимальной скорости потока (Q_{max}), при этом пороговое значение $< 10-15$ мл/с традиционно рассматривается как индикатор вероятной инфравезикальной обструкции (ИВО), особенно при объеме микции ≥ 150 мл. Однако одиночные измерения подвержены влиянию множества факторов – объема наполнения, влиянию стрессовых факторов, положения тела, температуры помещения и времени суток. Вариабельность Q_{max} при повторных измерениях достигает 30%, особенно в «серой зоне» $10-15$ мл/с [17].

Современные рекомендации акцентируют необходимость анализа зависимости Q_{max} от объема (так называемая кривая $VV-Q_{max}$), а также выявления инфлексных точек этой зависимости как потенциальных маркеров функционального ограничения [17]. Разрабатываются и альтернативные подходы: например, оценка параметров урофлоуметрии с помощью акустических характеристик звука струи [18].

Кроме Q_{max} , значимыми параметрами являются средняя скорость потока (Q_{ave}), объем микции и форма кривой. Последняя особенно важна при трактовке результата в условиях сомнительных количественных данных [19].

Одним из инвазивных методов исследования функции нижних мочевых путей является комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) или исследование давление – поток (pressure-flow study). Данный метод позволяет оценить детрузорное давление и поток мочи

одновременно, что критически важно для дифференциации между истинной обструкцией и сниженной сократительной способностью детрузора. Ключевым индексом остается BOOI (Bladder Outlet Obstruction Index), рассчитываемый по формуле: $BOOI = Pdet @ Q_{max} - 2 \times Q_{max}$, где значения > 40 трактуются как наличие обструкции, < 20 – как ее отсутствие, а $20-40$ – как пограничная зона [20].

Несмотря на признание КУДИ «золотым стандартом» [21], метаанализы и крупные исследования, включая UPSTREAM, указывают, что рутинное выполнение КУДИ не всегда улучшает клинические исходы. Роль метода возрастает при расхождении между симптомами и результатами неинвазивных тестов, в ситуациях подозрения на нейрогенную дисфункцию и у пациентов с сохраненным высоким риском послеоперационных осложнений [22].

Проблемой остается и воспроизводимость показателей КУДИ: данные о значительной вариабельности BOOI и BCI (Bladder Contractility Index) при повторных исследованиях были подтверждены в ряде работ [23, 24].

Еще одним направлением уродинамической оценки функционального состояния нижних мочевых путей является рентген- и видеоуродинамика. Рентген-уродинамика сочетает функциональную оценку (давление, поток) с морфологической визуализацией (рентгенография с контрастированием), что позволяет выявлять анатомические изменения: дивертикулы, деформации стенки пузыря, локальные сужения и клапаны. Визуальная фиксация во время фазы мочеиспускания дает возможность точной локализации уровня обструкции.

Видеоуродинамика (VUDS) является развитием рентген-уродинамики и обеспечивает синхронную визуализацию и регистрацию параметров давления и потока. Применяется в случаях сложной нейрогенной дисфункции, при неясном диагнозе или расхождении симптомов и объективных данных. Обзор V. Chan, W.S. Reynolds Videourodynamics in complex LUTS подчеркивает, что VUDS повышает диагностическую точность и может корректировать принятые ранее решения [25].

Работы Y. Teramoto, Y. Kojima et al. (2025) демонстрируют, что VUDS позволяет зафиксировать морфофункциональные изменения до и после хирургического лечения, включая устранение везикоуретерального рефлюкса и снижение остаточного давления [26].

Оценка остаточной мочи (PVR)

Измерение остаточной мочи после акта мочеиспускания (post-void residual, PVR) является обязательной составляющей комплексного обследования пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Параметр отражает степень неполного опорожнения мочевого пузыря и может свидетельствовать о нарушении координации между сократительной активностью детрузора и сопротивлением выходного отдела. При этом повышение объема остаточной мочи потенциально ассоциируется с риском инфекций

мочевых путей, формированием камней, хронической задержкой мочи и прогрессирующим снижением сократительной способности мочевого пузыря.

В клинической практике традиционно используются пороговые значения PVR более 50–100 мл как ориентиры возможной инфравезикальной обструкции. Тем не менее подобные значения имеют ограниченную прогностическую ценность при изолированной интерпретации. У пожилых пациентов, а также у больных с нейрогенными нарушениями или гипоконтрактильностью детрузора умеренное повышение PVR может наблюдаться вне связи с выраженной обструкцией. Согласно современным рекомендациям, значение имеет не столько абсолютный уровень остаточной мочи, сколько его стабильность или нарастание в динамике при отсутствии адекватного ответа на медикаментозную терапию [27].

Исследование D.M. Lopategui и соавт. показало, что изолированное повышение PVR обладает низкой прогностической точностью в отношении необходимости хирургического лечения, уступая комплексным шкалам и инструментальным показателям [28]. В другом наблюдательном исследовании, включавшем мужчин старше 65 лет, было продемонстрировано, что величина остаточной мочи до операции варьировала от 0 до 800 мл, при этом ее снижение после хирургического вмешательства не всегда коррелировало с субъективным улучшением симптомов [29].

Также важны данные, полученные в рамках проспективных рандомизированных исследований комбинированной медикаментозной терапии. Так, при назначении β_3 -агонистов в сочетании с α_1 -адреноблокаторами наблюдалось снижение PVR на 10–20 мл в среднем через 12 недель лечения, однако клиническая значимость такого изменения оставалась спорной [30].

С целью повышения объективности оценки предложено использовать индекс остаточной мочи (PVR index, PVR-I), представляющий собой отношение остаточного объема к суммарному объему мочевого пузыря (сумма PVR и объема мочи, выделенной при микции). Формула:

$$\text{PVR-I} = \text{PVR} / (\text{PVR} + \text{VV}) \times 100\%,$$

где VV — объем выделенной мочи.

При значениях PVR-I > 20–25% в ряде исследований фиксировалась корреляция с низкой эффективностью медикаментозной терапии и высоким риском задержки мочи [31]. Однако универсального порогового значения также не существует, а диагностическая ценность повышается при динамическом контроле.

Для повышения достоверности рекомендуется проводить серию измерений остаточной мочи в одинаковых условиях, исключая влияние временных факторов (времени суток, объема потребленной жидкости, приема медикаментов) [32]. При этом ключевым подходом считается сопоставление уровня PVR с другими объективными параметрами – максимальной скоростью потока (Q_{\max}), результатами комплексного уродинамического исследования, а также морфологическими характеристиками предстательной железы [28]. Особую

настороженность должно вызывать нарастание PVR в динамике, особенно в сочетании с данными о снижении сократимости детрузора [33].

Таким образом, остаточная моча представляет собой чувствительный, но неспецифический индикатор нарушения мочеиспускания. Ее диагностическая ценность возрастает в рамках интегрированной оценки, особенно при расчете PVR-I, но остается ограниченной при изолированной трактовке.

Морфологические и анатомические показатели предстательной железы

Для объективной стратификации риска обструкции и оценки необходимости оперативного лечения при ДГПЖ важную роль играют морфологические параметры, определяемые преимущественно с помощью трансректального или трансабдоминального ультразвукового исследования. Ключевыми среди них являются общий объем предстательной железы, объем переходной зоны, наличие и выраженность срединной доли, индекс обструкции и анатомическое соотношение между шейкой мочевого пузыря и простатическим сегментом уретры.

Наиболее часто используемый показатель – общий объем предстательной железы (TPV). Согласно современным рекомендациям, объем более 30–40 мл рассматривается как маркер риска неэффективности медикаментозной терапии и потенциального прогрессирования симптомов [34]. При объеме более 80 мл повышается вероятность необходимости оперативного вмешательства и возрастает частота технических ограничений при применении некоторых малоинвазивных методик [35].

Более точным маркером инфравезикальной обструкции считается объем переходной зоны (TZV), поскольку именно гиперплазия в этой анатомической области наиболее значимо влияет на просвет уретры. Исследования показали, что индекс переходной зоны (TZI), рассчитываемый как отношение объема переходной зоны к общему объему простаты, коррелирует с тяжестью симптомов и снижением Q_{\max} [36].

Срединная доля предстательной железы, выступающая в просвет мочевого пузыря, может формировать клапанообразный механизм, особенно при акте мочеиспускания. Это морфологическое изменение ассоциируется с выраженной обструкцией даже при относительно малых объемах простаты и является независимым показателем к оперативному лечению в ряде руководств [37].

Для стандартизированной оценки обструктивного потенциала применяются интегральные показатели, в частности индекс обструкции простаты (prostatic obstruction index, POI), учитывающий соотношение высоты выступающей в мочевой пузырь части железы и длины простатической уретры. Значения POI > 0,5 достоверно связаны с понижением Q_{\max} и нарастанием остаточной мочи, что отражает клинически значимую обструкцию [38].

Современные УЗИ- и МРТ-методики позволяют детализировать анатомическую конфигурацию

предстательной железы и визуализировать степень деформации шейки мочевого пузыря аденоматозными узлами. Это особенно актуально при планировании хирургического вмешательства, поскольку асимметрия долей или выраженный пролапс долей в области шейки могут влиять на выбор оперативной техники и прогноз восстановления функции мочевого пузыря.

Среди всех морфологических характеристик предстательной железы именно параметры переходной зоны и наличие срединной доли обладают наибольшей клинической значимостью при оценке обструктивного потенциала. Хотя общий объем простаты остается ориентиром при выборе метода лечения, он не является самостоятельным показателем инфравезикальной обструкции и должен интерпретироваться в совокупности с данными о конфигурации предстательной железы. Применение интегральных индексов, таких как TZI и ROI, позволяет количественно оценить вклад анатомических изменений в нарушение уродинамики. Актуальные данные подтверждают, что морфологические параметры приобретают максимальную диагностическую и прогностическую ценность при сопоставлении с функциональными показателями – Q_{max} , PVR, результатами КУДИ и видеоуродинамики. Таким образом, анатомическая визуализация предстательной железы является необходимым, но не изолированным элементом стратификации пациентов по риску хирургического вмешательства.

Простатический специфический антиген как биомаркер структурных изменений и риска осложнений при ДГПЖ

Определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) традиционно используется при онконастороженности в отношении рака предстательной железы, однако его значение в диагностике и мониторинге пациентов с ДГПЖ в последние годы пересматривается. Повышение ПСА может отражать не только неопластические процессы, но и объем железистой ткани, выраженность воспалительных изменений, степень обструкции и вероятность осложненного течения заболевания. В связи с этим ПСА рассматривается как потенциальный суррогатный маркер морфофункционального прогрессирования ДГПЖ.

Связь между уровнем ПСА и объемом предстательной железы была подтверждена в ряде исследований. Так, по данным многоцентрового проспективного анализа, уровень ПСА коррелировал с объемом простаты ($r = 0,68, p < 0,001$), особенно в диапазоне значений от 1,5 до 4,0 нг/мл [39]. Значения ПСА выше 1,5 нг/мл предложены как пороговый критерий увеличенного риска прогрессирования при доброкачественной гиперплазии.

Кроме того, повышение ПСА ассоциируется с увеличением переходной зоны, а также с риском развития задержки мочи. В исследовании на когорте из 642 пациентов повышение ПСА более 2,0 нг/мл достоверно увеличивало вероятность острой задержки мочи в течение двух лет наблюдения (OR 2,54; 95% CI: 1,61–4,00) [40].

В клинической практике ПСА также используется для выделения пациентов с предполагаемым высоким объемом железы при невозможности визуализации (например, в условиях первичного приема или отсутствия УЗИ). Исследование показало, что ПСА $> 1,6$ нг/мл предсказывает объем предстательной железы > 30 мл с чувствительностью 72% и специфичностью 70% [41].

Несмотря на прогностическую ценность, уровень ПСА не может быть интерпретирован изолированно. Его повышение наблюдается и при хроническом простатите, эякуляции, биопсии и инструментальных вмешательствах. В связи с этим для повышения специфичности используются дополнительные производные: ПСА-плотность (PSA density, PSAD), рассчитываемая как отношение уровня ПСА к объему предстательной железы. Значения PSAD $> 0,15$ нг/мл/см³ рассматриваются как маркер возможного онкологического процесса, а значения 0,08–0,15 – как потенциальный индикатор выраженной железистой гиперплазии [42].

ПСА также изучается как предиктор неэффективности медикаментозной терапии. В частности, у мужчин с начальными значениями ПСА выше 1,5 нг/мл вероятность ухудшения симптомов или развития осложнений при наблюдении в течение 2–4 лет достоверно выше, чем у пациентов с низким уровнем маркера [43].

Таким образом, уровень ПСА может служить дополнительным инструментом стратификации риска, отражающим объем железы, риск прогрессирования и вероятность хирургического вмешательства. Наибольшую клиническую ценность ПСА имеет в составе мультифакторной модели, включающей морфологические, уродинамические и симптомо-ориентированные параметры.

Комплексная оценка и интегральные шкалы стратификации риска оперативного лечения

В клинической практике целесообразность оперативного лечения при ДГПЖ определяется не по одному изолированному параметру, а на основе совокупной оценки симптомов, уродинамических нарушений, морфологических изменений и биохимических маркеров. Возникает потребность в интегральных шкалах, позволяющих стандартизировать принятие решений и уменьшить долю субъективных клинических суждений.

Один из первых подходов к комплексной стратификации риска был предложен в рамках анализа данных MTOPS и CombAT – двух крупных рандомизированных исследований, в которых комбинированная терапия оценивалась у мужчин с ДГПЖ. Согласно этим данным, одновременное наличие IPSS > 20 , объема простаты > 40 мл и ПСА $> 1,5$ нг/мл достоверно повышает риск прогрессирования заболевания и снижает эффективность медикаментозного лечения [44].

Впоследствии были предложены специализированные прогностические индексы, объединяющие ключевые переменные. Так, шкала BPH-PROM, опубликованная в 2021 г., включает пять компонентов: IPSS, PVR, Q_{max} , объем простаты и наличие средней доли. При этом каждый параметр оценивается по шкале от 0 до 2 баллов, суммарный индекс > 6 баллов

ассоциируется с вероятностью хирургического вмешательства в течение ближайших 12 месяцев более 80% [45].

Другой подход предложен в виде интегральной шкалы BPH Risk Score, сочетающей анамнестические и объективные показатели: выраженность симптомов по IPSS, наличие острой задержки мочи в анамнезе, PVR > 150 мл, Q_{max} < 10 мл/с, объем предстательной железы > 50 мл и уровень ПСА > 2,0 нг/мл. Наличие трех и более критериев в совокупности предсказывает низкую вероятность ответа на медикаментозную терапию и обоснованность хирургической коррекции [46].

Современные алгоритмы машинного обучения и мультифакторной логистической регрессии позволили создать прогностические онлайн-калькуляторы, встраиваемые в электронные медицинские записи. Исследование с использованием градиентного бустинга показало, что модель, основанная на IPSS, объеме простаты, Q_{max} и PVR, достигает AUC 0,86 при прогнозировании необходимости хирургии в течение 18 месяцев наблюдения [47].

Комплексные модели оценки пациентов с ДГПЖ позволяют более точно прогнозировать необходимость хирургического вмешательства за счет объединения симптомо-ориентированных шкал, морфологических и уродинамических параметров. Наибольшую предсказательную ценность демонстрируют индексы, включающие объем простаты, уровень остаточной мочи, максимальную скорость потока и выраженность симптомов. Применение интегральных шкал, таких как BPH Risk Score и BPH-PROM, способствует унификации подходов к стратификации риска и может быть использовано при выборе тактики лечения, особенно в условиях ограниченного доступа к расширенным методам диагностики. Однако высокая прогностическая точность этих моделей зависит от корректного подбора исходных переменных и их регулярной переоценки в процессе наблюдения.

Заключение

Принятие решения о необходимости оперативно-го лечения пациента с ДГПЖ опирается на сочетание симптомо-ориентированных шкал, объективных инструментальных данных и морфологических характеристик предстательной железы. В клинической практике используется несколько стратификационных подходов, направленных на выделение подгрупп пациентов с наибольшей вероятностью прогрессирования заболевания и с наименьшей эффективностью консервативной терапии.

Одним из базовых элементов стратификации остаются шкалы IPSS и оценки качества жизни, предлагаемые Европейской ассоциацией урологов и другими международными сообществами. Значения IPSS > 19 баллов в сочетании с $QoL \geq 4$ обычно рассматриваются как значимый маркер выраженных симптомов и снижения качества жизни, способного обосновать

необходимость хирургического вмешательства при неэффективности медикаментозной терапии. Однако изолированное использование шкал не позволяет оценить степень инфравезикальной обструкции или сократимость детрузора.

Интеграция симптоматических шкал с объективными параметрами улучшает обоснованность клинических решений. Наиболее часто применяемыми метриками являются объем остаточной мочи (PVR), максимальная скорость потока (Q_{max}), индекс PVR-I (соотношение PVR к суммарному объему пузыря после микции), объем предстательной железы, уровень ПСА и данные комплексного уродинамического исследования. Значения PVR > 100 мл, Q_{max} < 10 мл/с, объем простаты > 40 см³ и ПСА > 1,4 нг/мл ассоциированы с повышенным риском прогрессирования и хирургических осложнений [48].

Комплексная уродинамика и видеоуродинамика позволяют выявлять нарушение опорожнения мочевого пузыря при сохраненной или сниженной сократимости детрузора, что усиливает обоснованность хирургического подхода. Индекс PVR-I также рассматривается как независимый прогностический параметр при стратификации риска. Значения > 0,33 ассоциированы с худшими результатами медикаментозного лечения и большей вероятностью оперативного вмешательства [49].

В дополнение к этому предложены интегральные шкалы, объединяющие несколько параметров. Наиболее известным примером является BPH Risk Score, учитывающий возраст, IPSS, объем предстательной железы, уровень ПСА и Q_{max} . Эта шкала позволяет формализовать принятие решения, однако верифицирована лишь в отдельных когортных исследованиях и не получила широкого распространения. Аналогичные попытки предприняты в рамках создания шкалы BPH-PROM и индекса Bladder Outlet Obstruction Number (BOON), однако они также ограничены в применимости из-за популяционной специфичности и отсутствия широких проспективных валидаций.

Несмотря на накопленный массив данных и широкое использование шкал, инструментальных и морфологических критериев, ни один из них в изоляции не обладает достаточной прогностической ценностью для надежного обоснования хирургического вмешательства. Симптоматические шкалы, несмотря на стандартизованность и клиническую доступность, страдают от субъективности и не отражают патофизиологические механизмы. Показатели урофлоуметрии, остаточной мочи и данные уродинамических исследований подвержены колебаниям в зависимости от условий проведения и физиологического состояния пациента, а морфологические параметры, включая объем предстательной железы и анатомические особенности, не всегда демонстрируют достоверную корреляцию с выраженностью нарушений мочеиспускания или степени снижения качества жизни.

Вместе с этим развитие хирургических технологий и стандартизация вмешательств при ДГПЖ не снижает

высокий процент неудовлетворенности пациентов после операции, связанный с сохранением симптомов нарушения мочеиспускания. По различным данным, до 25–30% мужчин продолжают испытывать те или иные расстройства мочеиспускания в позднем послеоперационном периоде [50].

Этот факт подчеркивает ограниченную эффективность существующих критериев отбора пациентов на оперативное лечение. Текущие диагностические подходы не всегда позволяют дифференцировать истинную инфравезикальную обструкцию от функциональных или нейрогенных причин нарушений мочеиспускания. Отсутствие учета нейрофизиологических параметров и состояния мышц тазового дна может приводить к переоценке показаний к хирургии и, как следствие, к сохранению симптомов после устранения анатомического субстрата обструкции. Это определяет необходимость пересмотра диагностической парадигмы и внедрения комплексных моделей стратификации, способных учитывать весь спектр патогенетических факторов.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ДВВ, РДА

Сбор и обработка материала – РДА, ДВВ

Написание текста – РДА, ДВВ

Редактирование – ДВВ, РДА

Литература / References

- Ng M, Leslie SW, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 32644346.
- Mirone V, Imbimbo C, Longo N, Fusco F. The correlation between symptoms and bladder outlet obstruction parameters in benign prostatic hyperplasia patients. *European Urology*. 2007;51(4):1019–25. doi: 10.1016/j.eururo.2007.01.047
- World Health Organization. World Health Statistics 2021: Monitoring health for the SDGs. Geneva: WHO; 2021. p. 45–8.
- United Nations. World Population Ageing 2020. 2020. ST/ESA/SER.A/451. doi: 10.18356/9789210051941
- Huang LK, Chang YH, Shao IH, Lee TL, Hsieh ML. Clinical Outcome of Immediate Transurethral Surgery for Benign Prostate Obstruction Patients with Acute Urinary Retention: More Radical Resection Resulted in Better Voiding Function. *J Clin Med*. 2019 Aug 22;8(9):1278. doi: 10.3390/jcm8091278.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of Urology*. 1984;132(3):474–9. doi: 10.1016/s0022-5347(17)49698-4
- Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *The Journal of Urology*. 1997;158(2):481–7. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64564-3
- Ye L, Zhu Y, Lu J. Global burden and trends of benign prostatic hyperplasia: a population-based study from 1990 to 2019. *BMC Urology*. 2024;24(1):52. doi: 10.1186/s12894-024-01582-w
- Chen X, Zhang Y, Wang J. The prevalence and risk factors of benign prostatic hyperplasia: a cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2025;15(1):1157. doi: 10.1038/s41598-025-90229-3
- Sekido N, Omae K, Haga N, Kubota Y, Saito M, Sakakibara R, Yoshida M, Mitsui T, Masumori N, Takahashi S. Impact of Lower Urinary Tract Symptoms on Daily Life in Individuals With Co-Existence Overactive and Underactive Bladder, Overactive Bladder, and Underactive Bladder. *Low Urin Tract Symptoms*. 2025 Sep;17(5):e70026. doi: 10.1111/luts.70026.
- Boyarsky ST, Jones GW, Paulson DF, Prout GR Jr. New guidelines for investigation of benign prostatic hypertrophy (FDA Workshop, 1976). *Urology*. 1977;10(2):186–9. doi: 10.1016/0090-4295(77)90099-8
- Madsen PO, Iversen PA. A point system for selecting operative candidates. In: Benign Prostatic Hyperplasia: NIH Conference. 1982. p. 763–5.
- Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP. Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. *Medical Care*. 1995;33(4 Suppl):AS145–55. PMID: 7723455.
- Hansen BJ, Dahlstrand C, Hjälmås K, Pettersson S, Ströberg P. The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in men 45–65 years old. *British Journal of Urology*. 1998;81(1):36–41. doi: 10.1046/j.1464-410x.1998.00524.x
- Gandhi J, Weissbart SJ, Kim AN, Joshi G, Kaplan SA, Khan SA. Clinical Considerations for Intravesical Prostatic Protrusion in the Evaluation and Management of Bladder Outlet Obstruction Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Curr Urol*. 2018 Oct;12(1):6–12. doi: 10.1159/000447224.
- Cella D, Gries KS, Brucker PS, Guedea F, Hagan M, Karsh J, Korman H, Kuban DA, Mahadevan A, Monitto DC, Niewoehner J, Samsa GP, Slevin JT, Talcott JA. The patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) and quality of life in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*. 2020;203(1):164–70. doi: 10.1097/JU.0000000000000469
- De Win G, Peters M, Pauwels J, Van Aggelpoel T, De Wachter S. The Added Value of Home-Uroflowmetry: Analyzing an Individuals' VV-Qmax Curve and Inflection Point. *The Journal of Urology*. 2025. PMID: 40074155.
- Lee H, Kim S, Park J, Choi H. Flow prediction in sound-based uroflowmetry. *Scientific Reports*. 2025;15:84978. doi: 10.1038/s41598-024-84978-w
- Sánchez-Ortiz R, Morales J, García-Rojo E, Brenes F, Pérez A, Arlandis S, Castro-Díaz D. Reliability of Uroflowmetry Pattern Interpretation. *Neurourology and Urodynamics*. 2023;42(2):303–10. doi: 10.1002/nau.25584
- Groutz A, Blaivas JG. The Pressure-Flow Study Revisited. *Current Urology Reports*. 2022;23(1):15–20. doi: 10.1007/s11934-022-01087-9
- Dmochowski RR, Goldman HB, Nitti VW, Heesakkers JPFA, Gormley EA. Pressure-flow urodynamic studies: the gold standard for diagnosing bladder outlet obstruction. *Current Urology Reports*. 2024;25(2):105–10. doi: 10.1007/s11934-023-01193-2
- Turner KJ, MacLennan G, Coutts E, McDonald A, Bach T, Kotsiris G, Kasyan G, De Nunzio C, Thomas D, Drake MJ, Gammie A, Abrams P, Tandogdu Z, N'Dow J. *The UPSTREAM trial*. *BMJ*. 2021;372:n165. doi: 10.1136/bmj.n165
- Pfisterer M, Griffiths D, Schaefer W. Reproducibility of pressure-flow studies. *European Urology*. 2023;85(1):127–34. doi: 10.1016/j.eururo.2022.10.002
- Kortmann BB, Floratos DL, Kiemeny LA. Urodynamic effects of alpha-blocker tamsulosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Urology*. 2003;92(1):81–6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04280.x
- Chan V, Reynolds WS. Contemporary role of urodynamics in the evaluation of male lower urinary tract symptoms. *Current Urology Reports*. 2024;25(4):220–5. doi: 10.1007/s11934-024-01204-w
- Teramoto Y, Kojima Y, Takahashi N, Yokoyama O. The efficacy and safety of a novel combination therapy for male lower urinary tract symptoms. *International Urology and Nephrology*. 2025;57(3):665–73. doi: 10.1007/s11255-025-03620-3

27. American Urological Association. Guidelines on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia. 2021.
28. Lopategui DM, Chughtai B, Kaplan SA. Reassessing the role of post-void residual in treatment decision-making. *Urology*. 2025;174:85–91. doi: 10.1016/j.urology.2024.12.015
29. Gryet IM, Vallet M, Roumiguié M, Mallet R, Robert G, Beauval JB. Residual urine before and after surgery in elderly men with BPH. *Neurourology and Urodynamics*. 2025;44(2):210–7. doi: 10.1002/nau.25891
30. Kwon DD, Lee JY, Kim SO, Park HJ, Kim SJ. Clinical effects of mirabegron and tamsulosin combination therapy on PVR. *The World Journal of Men's Health*. 2024;42(1):37–44. doi: 10.5534/wjmh.250085
31. Oelke M, Höfner K, Jonas U, Wiese B, Bachmann A. Diagnostic value of the PVR index in men with LUTS/BPH. *Urologia Internationalis*. 2022;108(3):250–6. doi: 10.1159/000520333
32. European Association of Urology. EAU Guidelines on Management of Non-neurogenic Male LUTS including Benign Prostatic Hyperplasia. 2024.
33. Gammie A, Kessler TM, Yamanishi T, Romero-Otero J, Ikeda Y, Gilling P. Systematic review of detrusor underactivity: clinical features and urodynamic findings. *Neurourology and Urodynamics*. 2023;42(4):789–98. doi: 10.1002/nau.24890
34. Kim HJ, Song W, Jeong BC, Seo HK, Lee J. Total prostate volume as a predictor of medical treatment failure in LUTS/BPH. *BMC Urology*. 2022;22(1):15–22. doi: 10.1186/s12894-022-00915-5
35. Cho KS, Kim J, Yoo S, Park J, Lee JY. Surgical outcomes in large prostates: is size alone a predictor of complexity? *World Journal of Urology*. 2023;41(4):1001–8. doi: 10.1007/s00345-023-04100-3
36. Zhou Y, Wang Y, Zhang Y, Liu Z, Chen Y. Transition zone index as predictor of obstruction in BPH patients. *Neurourology and Urodynamics*. 2024;43(2):225–31. doi: 10.1002/nau.25998
37. Kwon T, Jeong W, Lim JH, Kim M, Park J. Role of intravesical prostatic protrusion in BPH management. *International Neurology Journal*. 2023;27(1):45–52. doi: 10.5213/inj.2340102.033
38. Chen Y, Lin H, Wang D, Li Z, Wu J. Prostatic obstruction index in predicting surgical outcome in BPH. *Urology*. 2025;175:67–74. doi: 10.1016/j.urology.2024.10.009
39. Park DS, Seo TS, Kim YH, Lee JH, Moon HS. Predictive value of PSA for prostate volume in BPH. *Andrology*. 2022;10(5):911–8. doi: 10.1111/andr.13124
40. Gong EM, Lee JS, Cho MC, Kim HJ, Son H. PSA and risk of AUR in BPH patients. *Urology*. 2023;165:78–84. doi: 10.1016/j.urology.2022.11.007
41. Matsumoto K, Hori S, Takeuchi T, Ishikawa T, Fukuta F. Role of PSA in estimating prostate volume in BPH. *The Journal of Urology*. 2024;211(2):394–400. doi: 10.1097/JU.0000000000003492
42. Taniguchi Y, Okamoto Y, Yoshimura K, Fukasawa S. Clinical relevance of PSA density in men with LUTS. *International Journal of Urology*. 2025;32(1):50–6. doi: 10.1111/iju.15112
43. Shin YS, Jeong SY, Lee JH, Kim HW, Park HJ. PSA and pharmacological failure in BPH. *The World Journal of Men's Health*. 2023;41(2):128–36. doi: 10.5534/wjmh.230028
44. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of BPH. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(25):2387–98. doi: 10.1056/NEJMoa030656
45. Zhou Z, Yang H, Zhao Z, Liu L, Wang X. Development of a predictive model for surgical indication in BPH patients. *Prostate International*. 2021;9(3):123–9. doi: 10.1016/j.pnil.2021.06.003
46. Patel AR, Jones JS, Zippe CD, Malaeb BS, Kattan MW. The BPH risk stratification system: a practical guide to treatment decisions. *Current Urology Reports*. 2022;23(1):14–21. doi: 10.1007/s11934-021-01066-w
47. Lee JY, Kim H, Moon YJ, Park J, Cho MC. Machine learning prediction model for surgery in BPH patients. *World Journal of Urology*. 2023;41(7):1789–97. doi: 10.1007/s00345-023-04144-5
48. Gacci M, Serni S, Rizzo M, Carini M, Saleh O, Sebastianelli A, Spatafora P, Vignozzi L, De Nunzio C, McVary KT, Kaplan SA, Gravas S, Novara G. Detrusor underactivity and surgical outcomes in BPH patients. *Neurourology and Urodynamics*. 2024;43(2):419–25. doi: 10.1002/nau.25191
49. Chen Y, Wu M, Liu Z, Zhang W, Wang J. Postvoid residual urine index: a novel predictor of treatment failure in BPH patients. *Urologia Internationalis*. 2022;106(2):158–64. doi: 10.1159/000521402
50. Oelke M, Bachmann A, Descasez A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male LUTS. *European Urology*. 2023;84(1):58–75. doi: 10.1016/j.eururo.2022.11.012

УДК 616.714.1-071.3:611.018.6/.8]-037:[616.314+616.716.8]-007.1/24

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-38-43



Цефалометрическое прогнозирование изменений мягких тканей лица как обязательный этап планирования при лечении зубочелюстных аномалий и деформаций (обзор литературы)

И.В. Кан^{1,2}, С.Н. Деревцова¹, Е.А. Бакова¹¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия² Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

Все чаще ортогнатическое лечение для исправления зубочелюстных аномалий и деформаций становится методом выбора пациентов. Так как облик лица главным образом определяется мягкими тканями, прогнозирование их «ответа» на пространственное перемещение костных структур является основополагающим этапом при планировании операции. В данной статье представлены результаты анализа существующих и перспективных методов прогнозирования изменений мягких тканей лица в ортогнатической хирургии. Рассмотрены как исторические ручные методики, так и современные технологии виртуального планирования (VSP). Установлено, что, несмотря на высокую точность (< 2 мм) современных программных комплексов для VSP, прогнозирование остается сложной задачей. На точность влияют анатомо-топографические особенности челюстно-лицевой области, индивидуальные коэффициенты соотношения движений твердых и мягких тканей (например, верхняя губа следует за верхней челюстью на 70–80%, а нижняя – на 66% за нижней челюстью), а также биологические факторы (пол, раса, толщина тканей). Перспективными направлениями являются разработка 3D-методов на основе КТ и МРТ, а также применение алгоритмов искусственного интеллекта для автоматического анализа. Доступные в настоящее время нормы, применяемые в анализе, относятся к европеоидам/североамериканцам и не могут быть стандартизированы и применены к другим расам. Таким образом, представляется необходимым проведение научного исследования в этой области, целью которого является определение цефалометрических показателей, отражающих этническую принадлежность потенциальных пациентов.

Ключевые слова: цефалометрический анализ, цефалометрическое прогнозирование, ортогнатия, мягкие ткани лица

Поступила в редакцию: 30.05.2025. Получена после доработки: 05.10.2025. Принята к публикации: 27.10.2025

Для цитирования: Кан И.В., Деревцова С.Н., Бакова Е.А. Цефалометрическое прогнозирование изменений мягких тканей лица как обязательный этап планирования при лечении зубочелюстных аномалий и деформаций (обзор литературы). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:38–43. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-38-43

Для корреспонденции: Иван Владимирович Кан – к.м.н., заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач – челюстно-лицевой хирург Краевой клинической больницы (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а); ORCID: 0000-0003-1834-2933; e-mail: kan_ivan@inbox.ru

Cephalometric prediction of facial soft tissue changes as an essential stage in planning the treatment of dental anomalies and deformities (A literature review)

I.V. Kan^{1,2}, S.N. Derevtsova¹, E.A. Bakova¹¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Today, orthognathic treatment for correcting dental and jaw abnormalities and deformities is increasingly becoming the method of choice for patients. Since the appearance of the face is mainly determined by soft tissues, predicting their response to the spatial displacement of bone structures is an essential step in planning surgical intervention. In this article, we carry out a review of existing and promising methods for predicting changes in facial soft tissues in orthognathic surgery. Both conventional manual and modern virtual planning (VSP) technologies are considered. We established that despite the high accuracy (< 2 mm) of modern software packages for VSP, prediction remains a difficult task. Accuracy is influenced by the anatomical and topographical features of the maxillofacial region, individual ratios of hard and soft tissue movements (e.g., the upper lip follows the upper jaw by 70–80%, and the lower lip follows the lower jaw by 66%), as well as biological factors (sex, race, tissue thickness). Promising research directions include the development of 3D methods based on CT and MRI, as well as the use of AI algorithms for automated analysis. The standards currently available relate to Caucasians/North Americans and cannot be applied to other races. Therefore, research aimed at determining cephalometric indicators that reflect the ethnic origin of potential patients appears highly relevant.

Keywords: cephalometric analysis, cephalometric prediction, orthognathia, facial soft tissues

Received 30 May 2025; Revised 05 October 2025; Accepted 27 October 2025

For citation: Kan I.V., Derevtsova S.N., Bakova E.A. Cephalometric prediction of facial soft tissue changes as an essential stage in planning the treatment of dental anomalies and deformities (A literature review). *Pacific Medical Journal*. 2025;4:38–43. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-38-43

Corresponding author: Ivan V. Kan, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Maxillofacial Surgeon, Regional Clinical Hospital (3a Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russia); ORCID: 0000-0003-1834-2933; e-mail: kan_ivan@inbox.ru

Всего четверть века назад идея выполнения ортогнатической операции с целью улучшения привлекательности внешнего вида лица могла показаться для большинства пациентов с зубочелюстными аномалиями и деформациями неприемлемой, однако на данный момент произошел существенный сдвиг этой парадигмы. Связано это с широким распространением различных интернет-площадок, социальных сетей, где появилась возможность сравнивать свою внешность с внешностью других людей, с эталонами для подражания (спортсмены, кинозвезды и др.) [1].

Внешние параметры лица являются важными составляющими, влияющими на психоэмоциональное состояние человека и нередко играющими важную роль в его социальном статусе [2]. Эффекты ортогнатической хирургии выходят за рамки объективной цефалометрической коррекции лицевой и зубной диспропорции, происходит ощутимое улучшение, которое изменяет публично воспринимаемые черты лица и эмоции [3].

Облик лица определяется мягкими тканями, покрывающими лицевой скелет. При изменении положения костных структур непременно изменятся и параметры мягких тканей лица. Таким образом, прогнозирование изменений мягких тканей после ортогнатической операции является неотъемлемой частью планирования всего лечения [4]. Ключевая проблема заключается в сложности точного прогнозирования мягкотканного «ответа».

Целью данного обзора является изучение существующих и перспективных методов цефалометрического прогнозирования изменений мягких тканей лица в ортогнатической хирургии.

Основной тактикой комплексного ортогнатического лечения является установление баланса взаимного положения костей лицевого скелета, что оказывает положительное влияние с одной стороны на состояния прикуса, с другой – на пропорции лица [4, 5]. Также увеличивать диаметр глотки при хирургическом выдвигании максилло-мандибулярного комплекса является анатомо-физиологическим обоснованием применения ортогнатического лечения при тяжелом синдроме обструктивного апноэ сна. В таких случаях тактика заключается в максимальном выдвигании челюстей для улучшения индекса апноэ-гипопноэ, однако челюстно-лицевому хирургу всегда необходимо учитывать риск формирования в этом случае протрузивного профиля [6]. Поэтому цефалометрическое прогнозирование результатов ортогнатического лечения считается «золотым стандартом» при консультировании пациентов и планировании операции [4].

Сегодня специалисты могут точно просчитать изменения костных структур, виртуально остеотомируя челюсти на фрагменты и перемещая их в различных плоскостях [5, 7, 8]. Однако прогнозирование «ответа» мягких тканей лица на пространственное изменение скелетных структур по-прежнему остается затруднительной задачей из-за анатомо-топографической

сложности челюстно-лицевой области, влияния физических факторов и неточностей методов планирования [9, 10]. Но именно состояние мягкотканного компонента лица имеет решающее значение в конечном эстетическом результате [9].

Среди авторов нет единого мнения относительно наилучшего метода прогнозирования изменений мягких тканей [11].

Большинство методов цефалометрического прогнозирования основано на анализе телерентгенограмм. Телерентгенография впервые была разработана и внедрена в ортодонтю в 1931 году одновременно В.Н. Broadbent в Америке и Н. Hofrath в Германии [12, 13]. Авторами было выявлено превосходство телерентгенограммы перед обзорными рентгенограммами черепа. Н. Hofrath отмечал точность передачи рентгеновского изображения и соответствия размеров. Автор уже тогда указывал на контурирование мягкотканых покровов черепа на телерентгенограммах, что позволило проводить более детальное обследование [12]. Именно телерентгенография как методика рентгенологического исследования дала толчок для дальнейшего качественного развития ортодонтии и ортогнатии.

Цефалометрическое прогнозирование в ортогнатической хирургии может быть выполнено вручную или с помощью использования нескольких доступных в настоящее время компьютерных программ. Ручные методы требуют больших временных затрат, тогда как компьютеризированные методы облегчают и ускоряют выполнение визуализации целей лечения [14].

Десятилетиями планирование изменений положения тех или иных структур лица проводилось вручную с помощью ацетатной бумаги или кальки, приклеенной к рентгенограммам [14]. Впервые метод определения объема движения нижней челюсти с целью улучшения профиля лица был описан в 1965 году [15]. Метод заключался в прорисовке верхней и нижней челюстей, зубов верхней и нижней челюстей и профиля мягких тканей лица на исходной цефалограмме. Для проведения движения нижней челюсти кзади она была отдельно прорисована и вырезана. На этом же фрагменте выполнялась прорисовка контуров мягких тканей верхней части глотки, подбородка и нижней губы. Затем вырезанный участок перемещали дистально вдоль окклюзионной плоскости до достижения правильного соотношения и фиксировали изменения мягких тканей. Вырезанный участок, обведенный другим цветом, чем исходная кривая, помогал легче визуализировать изменения мягких тканей [15].

Другой метод основывался на определении приемлемого соотношения челюстей и зубов на загипсованных в артикуляторе моделях. Полученные соотношения моляров и резцов переносились, дублировались на цефалограмме при помощи заранее вырезанных и прорисованных другим цветом фрагментов. Планирование завершалось дорисовыванием контуров мягких тканей. В соответствии с этой методикой толщина губ менялась обратно пропорционально изменениям

вертикального размера лица, а толщина мягких тканей подбородка не имела такой зависимости [16].

В конце 80-х годов ряд авторов предложили методику прогнозирования изменений параметров профиля лица, основываясь на наложении увеличенных фотографий или фотонегатива во фронтальной и боковой проекциях на цефалограммы. Далее на фотографии прорисовывали линии остеотомий, вырезали фрагмент и путем его перемещения достигали планируемого результата. Подход с фотографиями позволял наглядно демонстрировать пациентам изображения прогнозируемого результата, а методика с фотонегативом позволила провести детальный анализ мягких тканей в боковой проекции, который было трудно получить с помощью стандартных цефалометрических методов [17, 18].

Фундаментальными являются исследования доктора G. William Arnett и его учеников, разработавших методологию цефалометрического прогнозирования [19, 20].

Группа итальянских ученых модернизировала цефалометрический анализ по Arnett, изменив ориентир вертикальной линии с точки Subnasale на точку Glabella, обосновав это тем, что при сагиттальных движениях верхней челюсти во время операции положение точки Subnasale меняется. Это, в свою очередь, ведет к неточностям расчетов. Кроме того, инновационное преимущество этого ориентира заключается в том, что появляется возможность сравнения до- и послеоперационных фотографий профиля лица как между собой, так и с эталонными значениями [21].

При изучении изменения мягких тканей верхней и нижней губ и области подбородка в результате ортогнатической операции по выдвижению верхней челюсти было установлено, что мягкие ткани верхней губы сопровождают 70–80% движений верхней челюсти. Однако в мягких тканях нижней губы существенных изменений не определялось [11].

Губы – наиболее сложный участок для прогнозирования изменений в результате ортогнатической хирургии. Геометрия губ является одной из наиболее важных особенностей, определяющих эстетику лица. У пациентов с аномалиями размеров челюстей губы часто сильно деформированы. Группой китайских исследователей разработан подход к прогнозированию изменения губ при ортогнатической хирургии, основанной на методе конечных элементов. Им удалось усовершенствовать свои же, ранее разработанные методики, уделив особое внимание эффекту скольжения губ по остеотомированным фрагментам челюстей, что сократило погрешность в результатах прогноза, которая составила менее 1 мм [9].

S. Rupperti и соавт. (2022) в своем исследовании изучили степень изменения мягких тканей верхней губы по точкам Sn, A', Ls относительно костных точек A, Is верхней челюсти при ее перемещении. Отсчет проводили относительно вертикальной линии, проведенной через центр турецкого седла и перпендикулярной

линии SN. Точка субназалис (Sn) следовала за точкой A на 57%, точка A' следовала за точкой A на 73%, а точка Ls верхней губы следовала за изменением положения вершины режущего края первого резца (Is) на 73%. Средняя ошибка прогноза составляла почти 2 мм [22] (рис. 1).

Доказано, что коэффициент корреляции между точками Ah и As для операций с выдвижением и задвижением верхней челюсти статистически высоко значимый ($p = 0,003$ и $p = 0,000$ соответственно). Это указывает на очень сильную корреляционную связь между изменениями положения костных и мягкотканых структур при хирургическом вмешательстве и при атрофических изменениях. С каждой единицей выдвижения верхней челюсти верхняя губа будет продвигаться вперед на 1,23 единицы и перемещаться назад на 0,97 единицы на каждую единицу задвижения. Также установлена корреляционная связь между точками нижней челюсти и нижней губы ($p = 0,000$) как для операций с выдвижением, так и с задвижением. Нижняя губа перемещается вперед на 0,66 единицы, а мягкие ткани подбородочно-губной борозды – на 1,109 единицы на каждую единицу продвижения нижней челюсти. Однако при задвижении нижней

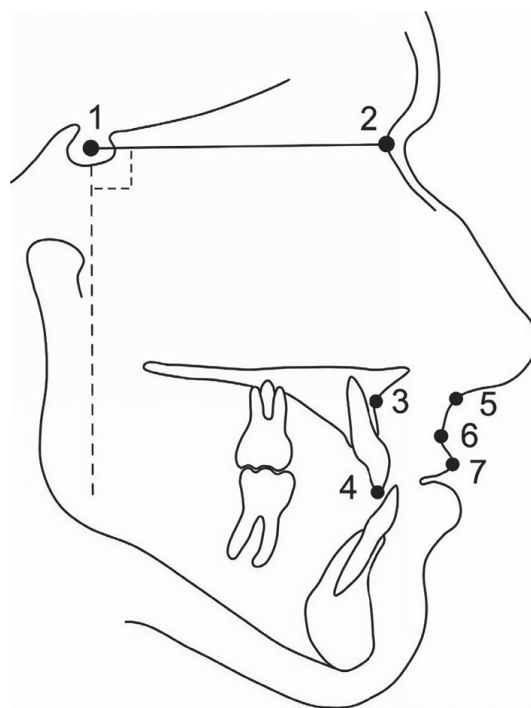


Рис. 1. Ориентиры и контрольные линии, использованные в этом исследовании: 1 – точка, соответствующая середине турецкого седла (S); 2 – костный назион, точка перехода носовой кости в лобную кость (N); 3 – точка A, соответствующая наиболее вогнутой части верхней челюсти во фронтальном участке; 4 – режущий край первого резца (Is); 5 – кожная точка подносовой области (Sn); 6 – кожная точка A'; 7 – самая выступающая точка красной каймы верхней губы (Ls).

челюсти нижняя губа отступала на 0,794 единицы, а подбородочно-губная борозда – на 0,731 единицы. При перемещении нижней челюсти вперед смещение мягких тканей в области подбородка составляло 0,859 и 0,71 единицы по отношению к Pogonion и Gnathion соответственно, а при смещении назад – 0,965 и 0,859 единицы соответственно [4].

Перспективным кажется исследование китайских ученых, в котором для определения сагиттального соотношения верхней и нижней челюстей использовали новый подход к изучению, основанный на разработанном авторами G-треугольнике. Для построения G-треугольника на телерентгенографии в боковой проекции соединяют точки *Ва*–*G* и *Po*–*Or*. Точка пересечения линии *Ва*–*G* и линии *Po*–*Or* (плоскость FH) определяется как точка *I*. Рисуют продолженную линию *Во*–*I*. Далее строят линию, проходящую через точку *G* под углом 60° к линии *Во*–*I*. Точка их пересечения определяется как точка *X*. Чертят перевернутый равносторонний треугольник, используя отрезок *Во*–*X* в качестве одной из его сторон. Третья вершина этого треугольника определяется как точка *K*. Таким образом, равносторонний треугольник *Во*–*X*–*K* называется G-треугольником [23] (рис. 2).

Авторы отмечают преимущества данной методики. Первым является то, что результат не зависит от точки *N*, которая может быть очень вариабельной. Построенную линию через точку *Во* и виртуальную точку *X* можно рассматривать как относительно стабильную опорную плоскость. Все результаты измерений в анализе G-треугольника находятся в диапазоне от -15° до 15° , что намного легче для измерения и запоминания. Третьим важным моментом анализа сагиттального G-треугольника является то, что сторона *X*–*K* G-треугольника может использоваться в качестве направляющей линии для сагиттальной оценки положения челюстей, так как оба угла *АХК* и *ВХК* стремятся к 0° [23].

В исследовании по изучению изменения кончика носа вследствие выполнения остеотомии верхней челюсти по Le Fort I с ее выдвиганием или задвиганием установлено, что у 85% пациентов наблюдалось поднятие кончика носа, у 80% – смещение кончика носа вперед, у 80% – увеличение угла поворота кончика носа, у 95% – увеличение межкрыльевой ширины носа [24]. Эстетический и функциональный трехмерный анализ изменений тканей носа должен стать неотъемлемой частью диагностического процесса и планирования лечения при ортогнатической хирургии [25].

В настоящее время стали широкодоступны методы виртуального хирургического планирования (VSP) ортогнатического лечения. Большинство современных программ дает возможность не только предоперационного моделирования смещения фрагментов лицевого скелета, но и прогнозирования ожидаемых изменений мягких тканей лица со значительно более высокой точностью [5, 26, 27]. Для этих целей разработано несколько программ, таких как Quick Ceph (Quick

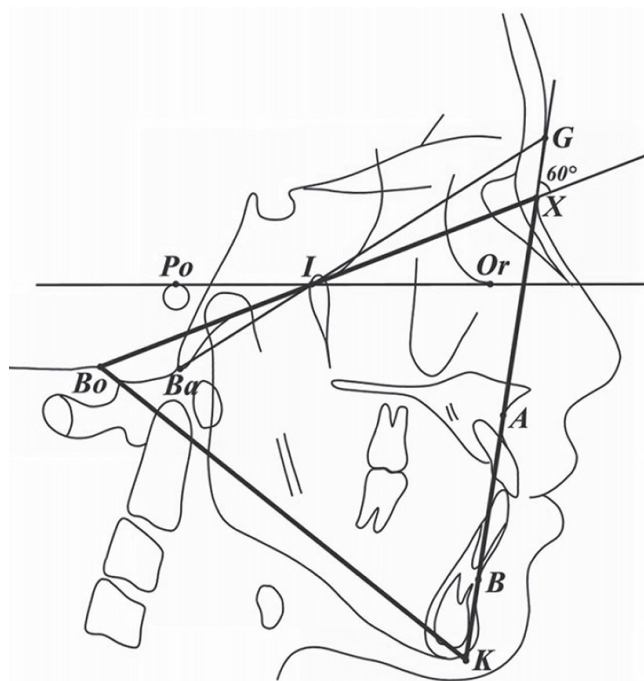


Рис. 2. Контур треугольника G (равносторонний треугольник *Во*–*X*–*K*): *Ва* – точка, соответствующая переднему краю большого затылочного отверстия (Basion); *G* – точка, соответствующая самой выступающей части в области лобных бугров, между надбровными дугами (Glabella); *Po* – точка, соответствующая верхушке суставной головки спереди от наружного слухового отверстия (Pogonion); *Or* – орбитальная точка, соответствующая середине нижнеглазничного края (Orbitale); *I* – точка пересечения линии *Ва*–*G* и линии *Po*–*Or* (Франкфуртской горизонтали); *Во* – точка, соответствующая самой верхней точке затылочного мыщелка (Bolton point); *X* – точка пересечения проходящей через точку *G* линии под углом 60° к линии *Во*–*I*; *K* – полученная третья вершина равностороннего треугольника *Во*–*X*–*K*; *A* – точка, соответствующая наиболее вогнутой части верхней челюсти во фронтальном участке; *B* – точка, соответствующая наиболее углубленной части нижней челюсти во фронтальном участке.

Ceph Systems Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), Dentofacial Planner (Dentofacial Software, Торонто, Онтарио, Канада), ProPlan CMF (Materialise NV, Лёвен, Бельгия) и наиболее часто обсуждаемый в литературе метод Dolphin Imaging (Dolphin Imaging & Management Solutions, Чатсуорт, Калифорния, США) [27].

Считается, что программы виртуального хирургического планирования имеют ошибку прогнозирования мягких тканей < 2 мм. Вопрос о том, имеет ли это отклонение клиническое значение, остается спорным. В исследовании использования системы VSP было установлено, что точность прогнозирования достигала от 75,5 до 100% со средними отклонениями менее

± 1 мм. Различия имели место в кончике и в основании носа при переходе к верхней губе, тогда как краниальная часть носа была предсказана почти на 100% правильно во всех случаях [27].

Активно разрабатываются трехмерные методы прогнозирования на основе 3D-исследований, таких как трехмерная компьютерная томография (3D CT), трехмерная магнитно-резонансная томография (3D MRI) и поверхностное лазерное сканирование [14]. Несмотря на многообещающие возможности технологии 3D, методы объемного цефалометрического анализа пока несостоятельны, что проявляется в разрозненности и фрагментарности, а также в отсутствии унифицированных стандартов для измерений в трехмерном пространстве [28].

Однако прорывные разработки в области искусственного интеллекта, в частности методов глубокого машинного обучения, обещают повысить как точность, так и скорость диагностики, снижая при этом вероятность ошибок. Эти технологии способны автоматически идентифицировать и анализировать сложные структуры на рентгенологических изображениях [29, 30, 31].

Помимо факторов, непосредственно связанных с методом прогнозирования и его применением, существует значительное количество факторов, которые могут существенно повлиять на точность ответа мягких тканей. Эти факторы могут быть биологическими, такими как рецидив, центр вращения нижней челюсти и индивидуальные реакции в ответ на лечение, а также другие факторы, такие как пол, раса, предоперационная толщина мягких тканей и базы данных для средних соотношений изменений движений мягких и твердых тканей [32].

К сожалению, не всегда удается достичь желаемого эстетического результата, существуют неровности контура, и при значительных движениях скелета происходит растяжение тканей, что приводит к недостаточности объема мягких тканей. Аутологичная жировая трансплантация стала популярной вспомогательной процедурой для увеличения мягких тканей в таких случаях [5, 33]. В арсенале косметологов и пластических хирургов большое количество методов коррекции эстетической дисгармонии лица. Некоторые авторы считают, что косметические процедуры лица должны проводиться одновременно с хирургическим перемещением челюстей, если это возможно. Часть процедур рекомендована через 6–8 месяцев с момента операции для достижения более предсказуемого результата [34, 35].

Заключение

Основным ограничивающим фактором в развитии трехмерной цефалометрии выступает отсутствие стандартизированных протоколов. Их разработка является актуальной научно-практической задачей, решение которой требует референсных данных о популяционных нормах. В настоящее время в распоряжении клиницистов и исследователей преимущественно находятся

нормы, характерные для представителей европеоидной расы (североамериканской популяции). Тогда как, к примеру, представители азиатской расы имеют ряд отличительных краниофациальных признаков: увеличенную скуловую, бивисочную и бигональную ширину, втянутый лоб, края орбит, медиальную часть верхней челюсти, грушевидные края, подбородок и низкую спинку носа. Вследствие указанных морфологических различий существующие цефалометрические нормы не могут быть применены к пациентам иных расовых групп. Их применение без предварительной персонализации и учета этнической специфики приведет к некорректным диагностическим и прогностическим заключениям, что ставит под сомнение клиническую эффективность планирования ортогнатических операций у данной когорты пациентов.

Таким образом, представляется научно обоснованным и клинически востребованным проведение целевого исследования, направленного на установление репрезентативных цефалометрических параметров, отражающих этническую принадлежность потенциальных пациентов.

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

Источник финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВВК, ВЛЦ, ППТ

Сбор и обработка материала – ВВК, ВЛЦ, ППТ

Статистическая обработка – ВВК

Написание текста – ВВК, ВЛЦ, ППТ

Редактирование – ВЛЦ

Литература / References

1. Mathew P, Mathai PC, David J, Shenoy U, Tiwari R. Current Orthognathic Practice in India: Do We Need to Change? *J Maxillofac Oral Surg.* 2020;19(1):1–11. doi: 10.1007/s12663-019-01269-y
2. Ryan FS, Barnard M, Cunningham SJ. Impact of dentofacial deformity and motivation for treatment: a qualitative study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;141(6):34–42. doi: 10.1016/j.ajodo.2011.12.026
3. Mazzaferro DM, Wes AM, Naran S, Pearl R, Bartlett SP, Taylor JA. Orthognathic Surgery Has a Significant Effect on Perceived Personality Traits and Emotional Expressions. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(5):971–981. doi: 10.1097/prs.00000000000003760
4. Mandrekar PN, Dhupar V, Akkara F. Prediction of Soft-Tissue Changes Following Single and Bi-Jaw Surgery: An Evaluative Study. *Ann Maxillofac Surg.* 2021;11(1):32–36. doi: 10.4103/ams.ams_138_20
5. Park KE, Maniskas S, Allam O, Pourtaheri N, Steinbacher DM. Orthognathic Surgery to Improve Facial Profile: Assessment, 3-Dimensional Planning, and Technique. *Aesthet Surg J Open Forum.* 2020;19;3(1). doi: 10.1093/asjof/ojaa051
6. Brevi B, Di Blasio A, Di Blasio C, Piazza F, D'Ascanio L, Sesenna E. Which cephalometric analysis for maxillo-mandibular surgery in patients with obstructive sleep apnoea syndrome? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(5):332–337. doi: 10.14639/0392-100x-415

7. Wilson A, Gabrick K, Wu R, Madari S, Sawh-Martinez R, Steinbacher D. Conformity of the Actual to the Planned Result in Orthognathic Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(1):89–97. doi: 10.1097/prs.00000000000005744
8. Liao YF, Chen YA, Chen YC, Chen YR. Outcomes of conventional versus virtual surgical planning of orthognathic surgery using surgery-first approach for class III asymmetry. *Clin Oral Investig.* 2020;24(4):1509–1516. doi: 10.1007/s00784-020-03241-4
9. Kim D, Kuang T, Rodrigues YL, Gateno J, Shen SGF, Wang X et al. A New Approach of Predicting Facial Changes following Orthognathic Surgery using Realistic Lip Sliding Effect. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2019;11768;336–344. doi: 10.1007/978-3-030-32254-0_38
10. Keardkhong P, Chen YF, Yao CF, Chen YA, Liao YF, Chen YR. Comparison of regional soft tissue changes after bimaxillary rotational surgery between class III deformity with overbite and open bite: A 3D imaging analysis. *Biomed J.* 2023;46(5). doi: 10.1016/j.bj.2022.09.003
11. Ribeiro HT, Faria AC, Terreri AL, de Mello-Filho FV. A Cephalometric Analysis for Evaluation of Changes in Soft Tissues in the Regions of the Upper and Lower Lips and Chin due to Orthognathic Maxillary Advancement Surgery. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014;18(1):57–62. doi: 10.1055/s-0033-1361082
12. Broadbent BH. A new X-ray technique & its application to orthodontia. *Angle Orthodontist.* 1931;1:45–66.
13. Hofrath H. Die Bedeutung der Röntgenfern- und Abstandsaufnahme für die Diagnostik der Kieferanomalien. *Fortschritte der Kieferorthopädie in Theorie und Praxis.* 1931;1:232–258.
14. Kolokitha OE, Topouzelis N. Cephalometric methods of prediction in orthognathic surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2011;10(3):236–245. doi: 10.1007/s12663-011-0228-7
15. Cohen MI. Mandibular prognathism. *Am J Orthod.* 1965;51:368–379. doi: 10.1016/0002-9416(65)90049-7
16. McNeill RW, Proffit WR, White RP. Cephalometric prediction for orthodontic surgery. *Angle Orthod.* 1972;42(2):154–164. doi: 10.1043/0003-3219(1972)042<0154:cpfos>2.0.co;2
17. Henderson D. The assessment and management of bony deformities of the middle and lower face. *Br J Plast Surg.* 1974;27(3):287–296. doi: 10.1016/s0007-1226(74)90091-5
18. Hohi TH, Wolford LM, Epker BN, Fonseca FJ. Craniofacial osteotomies: a photocephalometric technique for the prediction and evaluation of tissue changes. *Angle Orthod.* 1978;48(2):114–125. doi: 10.1043/0003-3219(1978)048<0114:coaptf>2.0.co;2
19. Arnett GW, Bergman RT. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. Part I. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993;103(4):299–312. doi: 10.1016/0889-5406(93)70010-1
20. Arnett GW, Bergman RT. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. Part II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993;103(5):395–411. doi: 10.1016/s0889-5406(05)81791-3
21. Marianetti TM, Gasparini G, Midulla G, Grippaudo C, Deli R, Cervelli D et al. Numbers of Beauty: An Innovative Aesthetic Analysis for Orthognathic Surgery Treatment Planning. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6156919. doi: 10.1155/2016/6156919
22. Rupperti S, Winterhalder P, Krennmair S, Holberg S, Holberg C, Mast G et al. Changes in the facial soft tissue profile after maxillary orthognathic surgery. *J Orofac Orthop.* 2022;83(3):215–220. doi: 10.1007/s00056-021-00294-2
23. Li B, Zhang Z, Lin X, Dong Y. Sagittal Cephalometric Evaluation Without Point Nasion: Sagittal G-Triangle Analysis. *J Craniofac Surg.* 2022;33(2):521–525. doi: 10.1097/scs.00000000000008290
24. Dantas WR, Silveira MM, Vasconcelos BC, Porto GG. Evaluation of the nasal shape after orthognathic surgery. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(1):19–23. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.08.005
25. Chu G, Zhao JM, Han MQ, Mou QN, Ji LL, Zhou H et al. Three-dimensional prediction of nose morphology in Chinese young adults: a pilot study combining cone-beam computed tomography and 3dMD photogrammetry system. *Int J Legal Med.* 2020;134(5):1803–1816. doi: 10.1007/s00414-020-02351-8
26. Chen Z, Mo S, Fan X, You Y, Ye G, Zhou N. A Meta-analysis and Systematic Review Comparing the Effectiveness of Traditional and Virtual Surgical Planning for Orthognathic Surgery: Based on Randomized Clinical Trials. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(2):471. doi: 10.1016/j.joms.2020.09.005
27. Awad D, Reinert S, Kluba S. Accuracy of Three-Dimensional Soft-Tissue Prediction Considering the Facial Aesthetic Units Using a Virtual Planning System in Orthognathic Surgery. *J Pers Med.* 2022;12(9):1379. doi: 10.3390/jpm12091379
28. Аюпова И.О., Махота А.Ю., Колсанов А.В., Попов Н.В., Давидюк М.А., Некрасов И.А. и др. Возможности методов цефалометрического анализа рентгенологических изображений в трехмерном пространстве (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2024;16(3):62–73. [Ayupova IO, Makhota AY, Kolsanov AV, Popov NV, Davidyuk MA, Nekrasov IA, Romanova PA, Khamadeeva AM. Capabilities of Cephalometric Methods to Study X-rays in Three-Dimensional Space (Review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2024;16(3):62–73 (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2024.16.3.07
29. Ойсиева К.Ш., Розов Р.А. Искусственный интеллект в стоматологии как веление времени. *Стоматология.* 2025;104(1):87–92. [Oisieva KSh, Rozov RA. Artificial Intelligence in Dentistry: A Sign of the Times. *Stomatology.* 2025;104(1):87–92 (In Russ.)]. doi: 10.17116/stomat202510401187
30. Hwang HW, Moon JH, Kim MG, Donatelli RE, Lee SJ. Evaluation of automated cephalometric analysis based on the latest deep learning method. *Angle Orthod.* 2021;91(3):329–335. doi: 10.2319/021220-100.1
31. Lee H, Cho JM, Ryu S, Ryu S, Chang E, Jung YS et al. Automatic identification of posteroanterior cephalometric landmarks using a novel deep learning algorithm: a comparative study with human experts. *Sci Rep.* 2023;13(1):15506. doi: 10.1038/s41598-023-42870-z
32. Kolokitha OE, Chatzistavrou E. Factors influencing the accuracy of cephalometric prediction of soft tissue profile changes following orthognathic surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012;11(1):82–90. doi: 10.1007/s12663-011-0253-6
33. Naran S, Steinbacher DM, Taylor JA. Current Concepts in Orthognathic Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(6):925–936. doi: 10.1097/prs.0000000000004438
34. Nocini PF, Chiarini L, Bertossi D. Cosmetic procedures in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(3):716–723. doi: 10.1016/j.joms.2009.07.043
35. Mohamed WV, Perneck JD. Aesthetic adjuncts with orthognathic surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(4):573–585. doi: 10.1016/j.coms.2014.08.010

УДК 616.441-003.822: 571.27

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-44-49



Функциональная активность тучных клеток при экспериментальном тиреотоксикозе в клеточной культуре

В.В. Здор¹, Е.В. Маркелова¹, А.В. Борода²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, Россия

Роль тучных клеток (МС) в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) обсуждается в течение последних десятилетий, но четкого ответа на вопрос о непосредственной роли этих иммунцитов в патогенезе данной аутоиммунной патологии не получено до сих пор. **Целью** исследования являлось изучение влияния тиреоидных гормонов на функциональную активность тучных клеток в оригинальной клеточной культуре. **Материалы и методы:** культивировали тучные клетки оригинальной клеточной культуры (Human mast cells-1) в двух питательных средах, одна серия которых содержала гормон щитовидной железы Т4, другая – параллельно поставленная – являлась группой сравнения. Использовали 4',6-диамидино-2-фенилиндол для окраски некротических клеток и 2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетат для окраски клеток с активными митохондриями. Среда от культивированных МС исследовали на содержание цитокинов: INF- γ , TNF- α , IL-6 и свободного Т4. **Результаты:** культивирование тучных клеток достоверно продемонстрировало стимулирующую роль тиреоидных гормонов на функциональную активность тучных клеток. Уровень TNF- α в среде от мастоцитов, культивированных без добавления Т4, повышался в 9 раз к 7-м суткам по сравнению исходными показателями. А у мастоцитов, культивированных в среде с добавлением Т4, TNF- α увеличивался в 29 раз к 7-м суткам. Тироксин вызывал существенное стимулирующее влияние на функцию тучных клеток, проявляющуюся значимым увеличением синтеза / продукции TNF- α *de novo*, а репрезентативность эксперимента определялась оригинальностью постоянной линии тучных клеток. **Заключение:** тучные клетки реагируют дополнительным синтезом / продукцией TNF- α при увеличении содержания тироксина в окружающей среде. Репрезентативность результатов эксперимента на оригинальной клеточной культуре тучных клеток позволяет предположить, что активация клеток возможна также *in vivo* при изменении синтеза или продукции тироксина тиреоцитами в щитовидной железе.

Ключевые слова: тучные клетки, активация, тиреоидные гормоны, клеточная культура

Поступила в редакцию: 12.11.2025. Получена после доработки: 14.11.2025. Принята к публикации: 19.11.2025

Для цитирования: Здор В.В., Маркелова Е.В., Борода А.В. Функциональная активность тучных клеток при экспериментальном тиреотоксикозе в клеточной культуре. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:44–49 doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-44-49

Для корреспонденции: Здор Виктория Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Тихоокеанского государственного медицинского университета (690090, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-1085-3632; тел.: +7 (914) 791-96-25; e-mail: victoria.zdor@mail.ru

Functional activity of mast cells in experimental thyrotoxicosis in cell culture

V.V. Zdor¹, E.V. Markelova¹, A.V. Boroda²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology of the Far Eastern Branch of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

The role of mast cells (MC) in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases has been discussed for decades. However, the exact role of MC in the pathogenesis of this autoimmune pathology remains largely unclear. **Aim.** In this study, we investigate the effect of thyroid hormones on the functional activity of mast cells using a continuous cell culture. **Materials and methods.** Mast cells of the human mast cells-1 line (HMC1) were cultured in two nutrient media. One series contained the T4 thyroid hormone, while the other – cultured simultaneously – served as a comparison group. 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) was used to stain necrotic cells; and 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA) was used to stain cells with active mitochondria. The cultured mast cell media were analyzed for the cytokine content: INF- γ , TNF- α , IL-6, and free T4. **Results.** The conducted culturing of mast cells reliably demonstrated the stimulating role of thyroid hormones on mast cell functional activity. The TNF- α level in the mast cell medium, cultivated without the addition of T4, increased 9-fold by day 7, compared to the baseline values. However, in mast cells cultivated with the addition of T4, TNF- α increased 29-fold during the same period. Thyroxine exerted a significant stimulating effect on mast cell function, manifested in a significant increase in the synthesis/production of TNF- α *de novo*. The experiment can be considered representative due to the use of the established mast cell line. **Conclusion.** Mast cells respond to an increase in the thyroxine content in the environment with additional synthesis/production of TNF- α . The validity of the results obtained, determined by the use of the HMC1 line, allow us to assume that cell activation is also possible *in vivo* under changes in the synthesis or production of thyroxine by thyrocytes in the thyroid gland.

Keywords: mast cells, activation, thyroid hormones, cell culture

Received 12 November 2025; Revised 14 November 2025; Accepted 19 November 2025

For citation: Zdor V.V., Markelova E.V., Boroda A.V. Functional activity of mast cells in experimental thyrotoxicosis in cell culture *Pacific Medical Journal*. 2025;4:44–49. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-44-49

Corresponding author: Victoria V. Zdor, Dr. Sci. (Med.), Leading researcher at the Interdisciplinary laboratory center of Pacific State Medical University (2, Ostryakova Avenue, 690106, Vladivostok, Russia); ORCID: 0000-0003-1085-3632; tel.: + 7 (914) 791-96-25; e-mail: victoria.zdor@mail.ru

Роль тучных клеток (мастоцитов, МС) в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы изучена недостаточно [1, 2]. Однако публикации по морфологии щитовидной железы (ЩЖ) и структуре ее тканей свидетельствуют о присутствии МС в ЩЖ в достаточно большом количестве межфолликулярно, паравазально и парафолликулярно [3, 4]. Функция мастоцитов в ЩЖ точно неясна, вероятно, они могут участвовать в синтезе и/или хранении, рецепции тиреоидных гормонов, что может играть важную роль при аутоиммунной патологии ЩЖ [3, 5, 6]. С 2013 года нами был проведен ряд экспериментов с созданием моделей экзогенного гипотиреоза и тиреотоксикоза, в результате которых была впервые доказана возможность костимулирующей роли МС при изменении уровня тиреоидных гормонов, сопровождающаяся значимым повышением ряда цитокинов в крови и активной экспрессией МС в щитовидной железе CD86 [6]. Данные других авторов, опубликованные в 2022 г., продемонстрировали роль фактора Foxe1 в патогенезе аутоиммунной патологии щитовидной железы [7]. Foxe1 – тиреоспецифичный фактор транскрипции, влияющий на развитие ЩЖ, авторы указывают на его роль в поддержании дифференцировки щитовидной железы [7, 8]. Foxe1 является транскрипционным активатором тиреоидной пероксидазы (ТРО) и тиреоглобулина, опосредуя ответ тиреоцитов на внешние стимулы: тиреотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и трансформирующий фактор роста- β [9]. В соответствии с более ранней работой, проведенной *in vivo*, было продемонстрировано, что Foxe1 необходим для экспрессии ТРО и тиреоглобулина в фолликулярных клетках щитовидной железы мышей [7]. Экспериментальная модель продемонстрировала, что делеция Foxe1 приводит к гипотиреозу, связанному с увеличением количества МС в ЩЖ, что возможно объясняет результаты и наших исследований, связывающих функцию тучных клеток с экзогенным тиреотоксикозом и гипотиреозом и/или аутоиммунным тиреоидитом [6]. Более того, в 2019 году было вновь высказано мнение, что МС могут хранить тиреоидный гормон трийодтиронин (Т3) и экспрессировать мембраносвязанные рецепторы ТТГ, это позволило авторам предположить, что функция ЩЖ может влиять на активацию МС, а их дегрануляция может влиять на функцию ЩЖ [5]. В унисон было высказано предположение, что связующим звеном между иммунной и эндокринной системами может выступать гистамин, синтезируемый МС [10, 11].

С целью установления степени влияния тиреоидных гормонов на функциональную активность МС, было проведено культивирование тучных клеток

(НМС-1 – human mast cells) в питательных средах, содержащих тироксин (Т4, гормон ЩЖ).

Материалы и методы

Данное исследование было одобрено Междисциплинарным этическим комитетом ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 16.05.2022 г.). Использовали постоянную линию тучных клеток человека НМС-1 (Human mast cell, МС). Источник клеток – American Type Culture Collection (ATCC). Биомассу МС наращивали в среде Искова, модифицированной по Дульбекко (IMDM, Sigma-Aldrich) с добавлением 20% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, Himedia, Индия), смеси заменимых аминокислот MEM NEAA (Gibco), смеси незаменимых аминокислот MEM EAA (Sigma-Aldrich), 1 мМ пирувата натрия, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco). Затем тучные клетки рассаживали в 6-луночные планшеты и культивировали при 37 °С, 5% CO₂ и влажности 95% в среде № 1 – IMDM с описанными выше добавками и параллельно в среде № 2 – DMEM (модифицированная по Дульбекко среде Игла, Sigma-Aldrich) с добавками, аналогичными среде IMDM. Пробы со средами 1 и 2 без МС являлись контрольными. В среду № 1 и 2 с МС из второго планшета добавляли тироксин (гормон Т4, препарат «Ликватирол» 100 мкг/5 мл, Галеника Фармасьютикал Индастри) до конечной концентрации, соответствующей содержанию в сыворотке крови 54 нмоль/л. Содержание свободного Т4 проверялось дважды методом ИФА во всех пробах сред DMEM, IMDM исходно и с тироксином для подтверждения искомой концентрации (табл. 1, 2). В контроле уровень свободного Т4 был в пределах физиологических значений (табл. 1, 2). Исследование сред на содержание в них цитокинов и Т4 осуществлялось сразу после пересадки МС в следующий планшет. Ежедневное наблюдение за клетками осуществляли с помощью инвертированного микроскопа СКХ41 (Olympus, Япония), оснащенного системой фазового контраста. Съемку проводили камерой AxioCam5 (Carl Zeiss) с помощью лицензионного программного обеспечения Zen 2, Blue Edition (Carl Zeiss).

Жизнеспособность МС определяли с помощью флуоресцентных красителей с последующей проточной цитометрией перед пересадкой клеток на 3-и и 7-е сутки. В 1, 3, 7-е сутки тучные клетки собирали из лунок планшета, осаждали центрифугированием при 500g (об/мин) в течение 5 мин при комнатной температуре, к осадкам клеток из индивидуальных лунок добавляли 100 мкл смеси красителей на фосфатном буфере (Sigma-Aldrich): 4,6 диамидино-2-фенилиндол

(Sigma-Aldrich) в конечной концентрации 1 мкг/мл для окрашивания мертвых клеток и H2DCFDA (Sigma-Aldrich) в конечной концентрации 10 мкг/мл для окрашивания клеток с функционально-активными митохондриями, TO-PRO-3™ (Thermo Scientific) в конечной концентрации 1 мкМ для окрашивания апоптотически измененных клеток. Окрашивание производили в течение 10 мин при комнатной температуре.

После этого суспензии анализировали на проточном цитофлуориметре CytoFLEX S (Beckman-Coulter), подключенном к компьютеру с лицензионным программным обеспечением CytExpert (v. 2.6, Beckman-Coulter). Для анализа жизнеспособности учитывали не менее 10 тысяч одиночных клеток в суспензии. Смену среды проводили на 3-и и 7-е сутки, перед этим отбирали также пробы среды из-под культивируемых МС на содержание цитокинов: INF- γ , TNF- α , IL-6 и гормона Т4. Содержание цитокинов и гормонов проводили с помощью метода ИФА и метода иммунохемилюминесценции с использованием парамагнитных частиц

на автоматическом анализаторе (Mindray CL-2000i, Китай; Unicel DxI 800, Beckman Coulter).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, учитывая количество проб, не соответствовали нормальному распределению (критерий Колмогорова – Смирнова), поэтому все показатели были описаны с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*); 95% доверительные интервалы рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью *U*-критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

Внешний вид культуры НМС-1 представлен на рисунке 1. Морфология клеток в среде без и с добавлением тироксина внешне не отличалась. Культура в средах

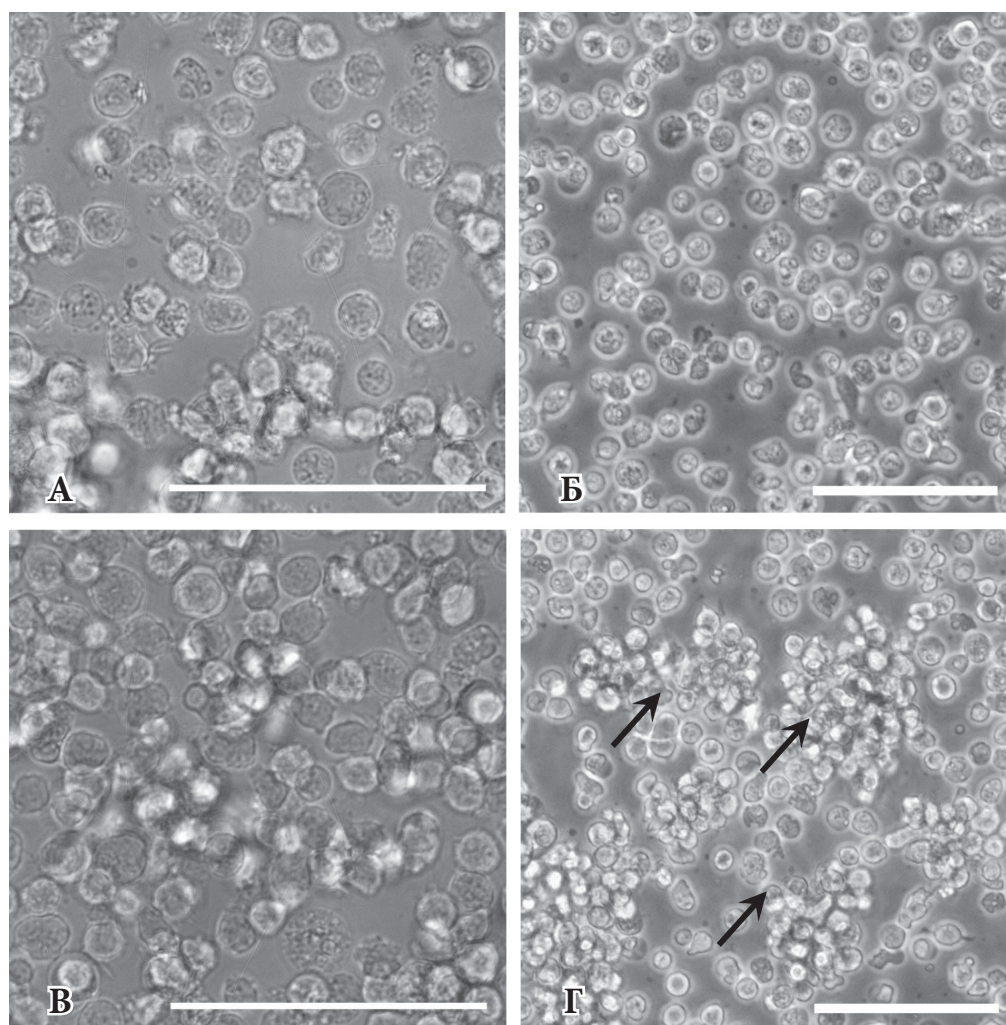


Рис. 1. Внешний вид культур клеток мастоцитов человека НМС-1. А, В – через 1 сутки, Б, Г – через 7 суток культивирования. А, Б – в среде ДМЕМ с добавками, В, Г – в среде ДМЕМ с добавками и дополнительным тироксином. Агрегация клеток отмечена стрелками. Масштабная линейка – 100 мкм.

с тироксином была склонна расти группами клеток (рис. 1 Г), нежели одиночными клетками (рис. 1 Б). Жизнеспособность клеток во время «посадки» в эксперимент и через 1 сутки культивирования составляла 93–95%, а концентрация была 12–15 млн. клеток/мл (рис. 2).

К 7-м суткам концентрация увеличивалась до 34–37 млн клеток/мл, жизнеспособность снижалась до 80–85%, вероятно, вследствие истощения питательных сред. Зависимости жизнеспособности, концентрации клеток от типа питательной среды и присутствия тироксина обнаружено не было.

В параллельно поставленных средах № 1 и 2 с МС содержание цитокинов динамически изменялось. Уровень TNF- α , IL-6, INF- γ возрастал в обеих группах МС с Т4 и без добавления Т4, начиная с 1-х и максимально к 7-м суткам эксперимента (табл. 1 и 2). Установлено

отсутствие статистически значимого различия между показателями IL-6, INF- γ в средах с МС без добавления Т4 и с Т4, но наличие статистически достоверной разницы зафиксировано с контролем (табл. 1, 2). Более того, тироксин влиял и на агрегацию тучных клеток (рис. 1).

Нарастание уровней INF- γ , TNF- α и IL-6 зафиксировано в серии проб обеих культуральных сред с МС, параллельно взятых после пересадки клеток на к 7-м суткам эксперимента (табл. 1, 2). При этом в средах с добавлением и без тироксина уровень IL-6 и INF- γ нарастал к 7-м суткам по-разному (табл. 1, 2).

Так, если повышенный уровень INF- γ в сравнении с исходными показателями в обеих сериях проб изменился незначительно ($p > 0,05$); то показатели IL-6 увеличились в средах без добавления Т4 в 5,5 раза, а в среде МС с добавлением Т4 – только лишь в 1,5 раза.

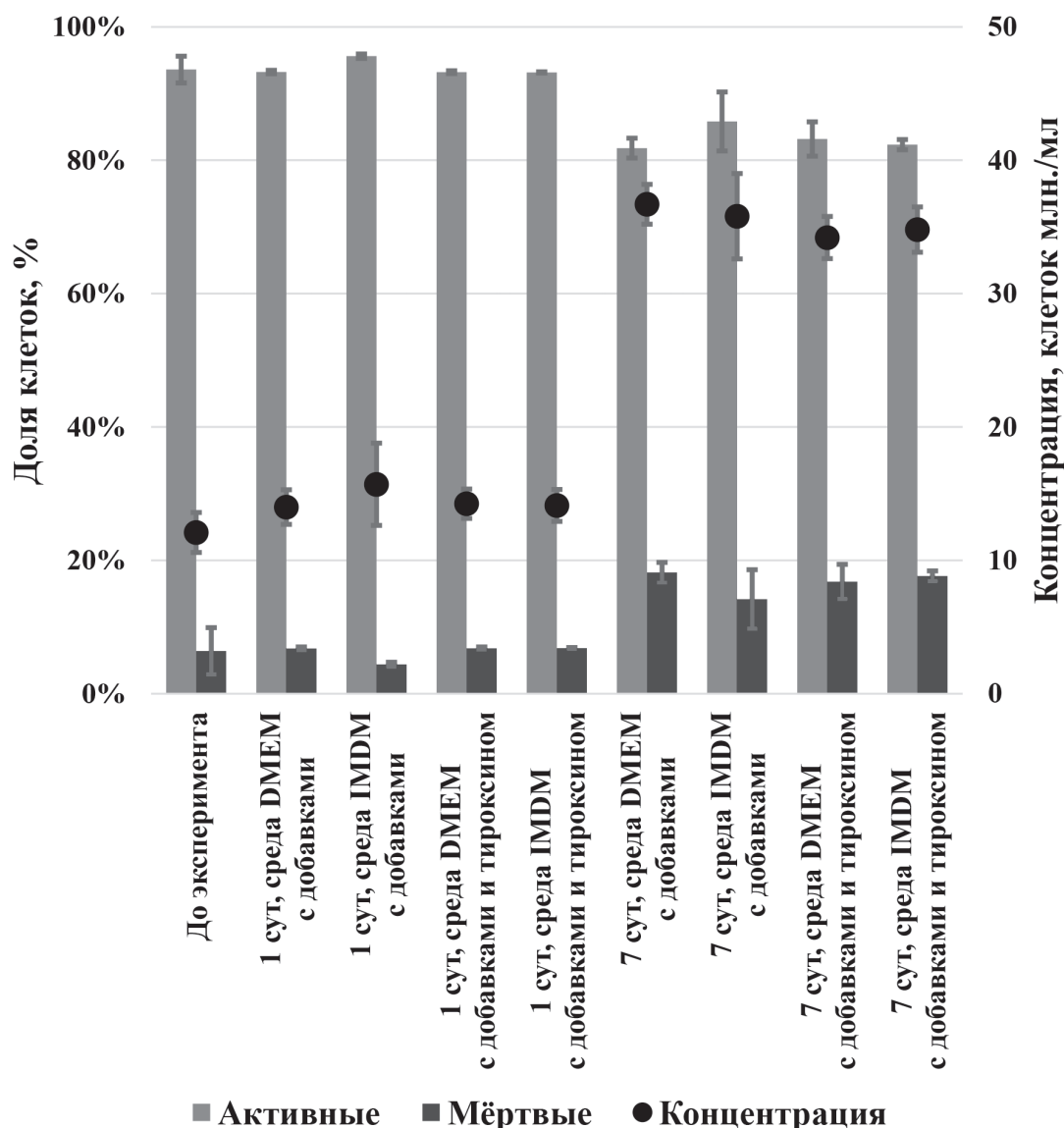


Рис. 2. Жизнеспособность культур клеток мастоцитов человека НМС-1 в питательных средах без тироксина и в средах с тироксином. Флуоресцентный краситель: 4',6 диамидино-2-фенилиндол и H2DCFDA.

Таблица 1

Содержание цитокинов и T4 в 1-е сутки культивирования в средах с мастоцитами без тиреоидных гормонов и после добавления тироксина (Ме [Q₁-Q₃])

Показатель	Среды с МС (n = 6) ср 1	Среды с МС + T4 (n = 6) ср 2	Контроль (n = 4)
IL-6, пг/мл	1,19 [0,624-1,28]	2,37 [2,18-2,67]	0,21 [0,10-0,30]
p-value	$p_{\text{ср1-ср2}} > 0,05$	$p_{\text{ср2-к}} < 0,05$	$p_{\text{ср1-к}} < 0,05$
IFN- γ , пг/мл	2,73 [2,18-9,19]	7,40 [2,77-15,69]	2,37 [2,18-2,67]
p	$p_{\text{ср1-ср2}} > 0,05$	$p_{\text{ср2-к}} < 0,05$	$p_{\text{ср1-к}} > 0,05$
TNF- α , пг/мл	3,08 [2,57-12,90]	7,40 [3,23-51,12]	0,29 [0,01-2,58]
p	$p_{\text{ср1-ср2}} < 0,05$	$p_{\text{ср2-к}} < 0,05$	$p_{\text{ср1-к}} < 0,05$
Свободный T4, пмоль/мл	15,66 [14,72-16,17]	55,4 [50,26-55,20]	22,7 [22,37-22,80]
p	$p_{\text{ср1-ср2}} < 0,05$	$p_{\text{ср2-к}} < 0,05$	$p_{\text{ср1-к}} < 0,05$

Примечание: статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 2

Содержание цитокинов и T4 после 7 суток культивирования в средах с мастоцитами без тиреоидных гормонов и после добавления T4 (Ме [Q₁-Q₃])

Показатель	Среды с МС (n = 6); ср 1	Среды с МС + T4 (n = 6); ср 2	Контроль (n = 4)
IL-6, пг/мл	6,58 [1,19-6,95]	3,70 [3,65-8,84]	0,21 [0,10-0,30]
p-value	$p_{\text{ср1-ср2}} < 0,05$	$p_{\text{ср2-к}} < 0,05$	$p_{\text{ср1-к}} < 0,05$
IFN- γ , пг/мл	2,90 [1,79-13,98]	6,72 [6,02-22,15]	2,37 [2,18-2,67]
p	$p_{\text{ср1-ср2}} = 0,05$	$p_{\text{ср2-к}} < 0,05$	$p_{\text{ср1-к}} < 0,05$
TNF- α , пг/мл	29,158 [14,55-181,6]	214,53 [62,28-340,60]	0,29 [0,01-2,58]
p	$p_{\text{ср1-ср2}} < 0,05$	$p_{\text{ср2-к}} < 0,05$	$p_{\text{ср1-к}} < 0,05$
Свободный T4, пмоль/мл	15,66 [14,72-16,17]	55,4 [50,26-55,20]	22,7 [22,37-22,80]
p	$p_{\text{ср1-ср2}} < 0,05$ $p_{\text{ср2-к}} < 0,05$ $p_{\text{ср1-к}} < 0,05$		

Примечание: статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

При сравнении уровня TNF- α в среде МС без добавления T4 с исходными показателями цитокин нарастал к 7-м суткам в 9 раз, а в среде с МС и тироксином TNF- α к 7-м суткам увеличился в 29 раз.

Обсуждение полученных данных

Адекватность подбора питательных сред и независимость показателей от типа среды подтвердилась отсутствием разницы между показателями IL-6, INF- γ , TNF- α и T4 в двух средах DMEM и IMDM на этапах подготовки сред. В средах с МС без добавления T4 и с T4 независимо от вида среды имели место существенные отличия от контроля по всем вышеназванным показателям, и логично заключить, что это определялось наличием в средах именно клеток МС, так как никаких других дополнительных факторов не применялось.

МС активно синтезировали *de novo* или продуцировали TNF- α в значительном количестве (табл. 1, 2). Резонно было бы предположить, что под воздействием высокого TNF- α высвобождался бы и IL-6 [7, 11]. Так,

если в 1-е сутки эксперимента оба цитокина были выше контрольных показателей, а порядок их значений был сравним, то к 7-м суткам значения TNF- α уже превышали показатели IL-6 в 57 раз при стимуляции клеток T4 и лишь в 4,4 раза – без стимуляции T4.

Данные работы не только подтверждают продукцию МС цитокинов – IL-6 и INF- γ , но и свидетельствуют, что IL-6 этими клетками вряд ли синтезируется *de novo*, так как уровень IL-6 не возрастал параллельно с нарастанием значений TNF- α , что могло бы иметь место в случае синтеза МС IL-6 при известной тесной взаимосвязи обоих цитокинов.

Тироксин продемонстрировал свое существенное (трехкратное) стимулирующее влияние на синтез/продукцию тучными клетками TNF- α *de novo* (табл. 1, 2). Репрезентативность экспериментальных данных при проведении культивирования на оригинальных клеточных линиях без взаимодействия с другими внешними факторами позволила предположить, что повышение содержания тироксина в среде МС может приводить к их активации и дополнительному синтезу цитокинов.

Учитывая результаты наших предшествующих клинических исследований аутоиммунного тиреоидоза и экспериментов на животных *in vivo*, когда МС в ЩЖ реагировали на изменение в крови концентрации Т4 повышенной секрецией INF- γ , IL-10 и гиперэкспрессией костимулирующих молекул CD86 в парафолликулярном пространстве ЩЖ [6, 11], логично утверждать о возможном участии тучных клеток в аутоиммунных заболеваниях ЩЖ. Конечно, в эксперименте на животных значимое повышение других, кроме TNF- α , цитокинов можно объяснить наличием вокруг МС тиреоцитов и их тиреоглобулина, тирозина, ТПО, которые могут являться дополнительными антигенами для активации МС.

Вероятное развитие в дальнейшем аутоиммунной реакции в ЩЖ с синтезом тиреоидных аутоантител возможно только при наличии генетических факторов [1, 3], определяющих индивидуальные особенности иммунологического реагирования и наличием активированных Т-хелперных лимфоцитов в ЩЖ [11]. Для уточнения этих механизмов необходима серия экспериментов с сокультивированием тиреоцитов и МС.

Заключение

Основываясь на представленных данных и учитывая, что репрезентативность эксперимента определялась оригинальностью постоянной линии тучных клеток человека НМС-1, функционирующей без воздействия внешних факторов, можно признать возможным, что тучные клетки реагируют дополнительным синтезом/продукцией TNF- α при изменении содержания тиреоидных гормонов в окружающей среде. Эти результаты позволяют предположить, что подобная реакция МС возможна *in vivo*. Для дополнительного подтверждения данной научной гипотезы необходима серия дополнительных экспериментов с культурами МС и тиреоцитов.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЗВВ

Анализ и интерпретация данных – ЗВВ, БАВ, МЕВ

Окончательное утверждение для публикации рукописи – МЕВ, БАВ, ЗВВ

Сбор и обработка материала – БАВ, ЗВВ

Статистическая обработка – ЗВВ, БАВ

Написание текста – ЗВВ, БАВ

Литература / References

1. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev.* 2014 Feb;35(1):59–105. doi: 10.1210/er.2013-1055
2. Rustembekova SA, Ametov AS, Vasilenko IA, Metelin VB. Morphofunctional characteristics of neutrophils in patients with autoimmune thyroiditis. *Ter Arkh.* 2008;80(10):31–3
3. Brown MA, Hatfield JK. Mast Cells are Important Modifiers of Autoimmune Disease: With so Much Evidence, Why is There Still Controversy? *Front Immunol.* 2012 Jun 7;3:147. doi: 10.3389/fimmu.2012.00147
4. Воробьев С.Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (цитология для патологов, патология для цитологов) / С.Л. Воробьев. СПб. : Коста. 2014;104 с. [Vorobyov SL. Morphological diagnostics of thyroid diseases (cytology for pathologists, pathology for cytologists) / SL. Vorobyov. St. Petersburg: Kosta. 2014;104 p. (In Russ.)].
5. Landucci E, Laurino A, Cinci L, Gencarelli M, Raimondi L. Thyroid Hormone, Thyroid Hormone Metabolites and Mast Cells: A Less Explored Issue. *Front Cell Neurosci.* 2019 Mar 29;13:79. doi: 10.3389/fncel.2019.00079
6. Zdor VV, Geltser BI, Eliseikina MG, Markelova EV, Tikhonov YN, Plekhova NG, Karaulov AV. Roles of Thyroid Hormones, Mast Cells, and Inflammatory Mediators in the Initiation and Progression of Autoimmune Thyroid Diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(9):715–726. doi: 10.1159/000508937
7. Lim G, Widiapradja A, Levick SP, McKelvey KJ, Liao XH, Refetoff S, Bullock M, Clifton-Bligh RJ. Foxe1 Deletion in the Adult Mouse Is Associated With Increased Thyroidal Mast Cells and Hypothyroidism. *Endocrinology.* 2022 Oct 23;163(12):bqac158. doi: 10.1210/endo/bqac158
8. Fernandez LP, Lopez-Marquez A, Martinez AM, Gomez-Lopez G, Santisteban P. New insights into FoxE1 functions: identification of direct FoxE1 targets in thyroid cells. *PLoS One.* 2013;8(5):e62849. doi: 10.1371/journal.pone.0062849
9. Lopez-Marquez A, Fernandez-Mendez C, Recacha P, Santisteban P. Regulation of Foxe1 by thyrotropin and transforming growth factor beta depends on the interplay between thyroid-specific, CREB and SMAD transcription factors. *Thyroid.* 2019;29(5):714–725. doi: 10.1089/thy.2018.0136
10. Lenz KM, Pickett LA, Wright CL, Davis KT, Joshi A, McCarthy MM. Mast cells in the developing brain determine adult sexual behavior. *J Neurosci.* 2018;38, 8044–8059. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1176-18.2018
11. Здор В.В., Гельцер Б.И., Маркелова Е.В. Роль мастоцитов в патогенезе аутоиммунного воспаления щитовидной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016;61(3):11–14. [Zdor VV, Geltser BI, Markelova EV. The role of mast cells in the pathogenesis of autoimmune inflammation of the thyroid gland. *Pacific Medical Journal.* (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.3.11-14

УДК 615.326:615.038

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-50-56



Клинико-функциональная значимость применения биологически активных веществ из эндемиков Дальнего Востока в комплексе с базовой терапией для коррекции метаболических нарушений у пожилых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Е.Ю. Добряков, Т.С. Запорожец, Л.Н. Богданович, С.П. Крыжановский, Н.И. Шварева

Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия

Цель: оценить терапевтический потенциал применения биологически активных веществ (БАВ) из эндемиков Дальнего Востока для профилактики прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пожилых пациентов. **Материалы и методы.** В исследование включены 40 пациентов с НАЖБП в возрасте $63,9 \pm 3,9$ года. Пациенты группы активного контроля получали стандартную терапию, включавшую низкокалорийную диету, лечебную гимнастику, умеренные физические нагрузки и урсодезоксихолевую кислоту 10–15 мг/кг в два приема/сутки («Урсосан-форте» 500 мг) в течение 2 месяцев, пациенты основной группы дополнительно получали БАД «Холесар» (экстракт-концентрат древесины маакии амурской *Maackia amurensis*) 200 мг, 1 капсула в день и БАД из икры морских ежей класса *Echinoidea* («Сила моря: долголетие», 1 капсула 3 раза в день) в течение 2 месяцев. Обследование проводили до начала и через 2 недели после окончания курса терапии. Оценивались динамика клинических симптомов, биохимических показателей функции печени, данные шкал NFS и FIB-4. **Методы исследования:** общеклинические, инструментальные, клинико-биохимические. Статистическая обработка выполнена с использованием *t*-критерия Стьюдента, Манна – Уитни, Вилкоксона, коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Результаты.** При обследовании пациентов с НАЖБП выявлены ультразвуковые признаки стеатоза и наличие факторов кардиометаболического риска: дислипидемия – у 75%, артериальная гипертензия – у 45%, ожирение – у 60%, нарушения углеводного обмена – у 55% пациентов. На фоне монотерапии урсодезоксихолевой кислотой в течение 8 недель снижались показатели цитолиза и холестаза, уровень глюкозы, у части пациентов с высокими значениями FIB (40%) и NFS (45%) – индексы фиброза. Комбинированная терапия позволяла достигать нормализации АЛТ, АСТ у пациентов с изначально более высокими уровнями ферментов в аналогичные сроки, обеспечивать существенное улучшение липидного профиля (снижение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), повышение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А (АпоА) в сравнении с монотерапией, способствовать снижению индексов фиброза у большего числа пациентов с высокими значениями FIB (70%) и NFS (55%) и улучшению общего самочувствия. **Заключение.** Применение БАВ из наземной и морской биоты Дальнего Востока способствует стабилизации НАЖБП и снижению кардиометаболических факторов риска у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эндемики, Дальний Восток, биологически активная добавка к пище «Холесар», икра морских ежей, клиническая эффективность, безопасность

Поступила в редакцию: 24.11.2025. Получена после доработки: 1.12.2025. Принята к публикации: 11.12.2025

Для цитирования: Добряков Е.Ю., Запорожец Т.С., Богданович Л.Н., Крыжановский С.П., Шварева Н.И. Клинико-функциональная значимость применения биологически активных веществ из эндемиков Дальнего Востока в комплексе с базовой терапией для коррекции метаболических нарушений у пожилых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:50–56. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-50-56

Для корреспонденции: Добряков Евгений Юрьевич – к.м.н., заведующий отделением эндоскопии Медицинского объединения Дальневосточного отделения Российской академии наук, врач-гастроэнтеролог (690022, Владивосток, ул. Кирова, 95); ORCID: 0009-0009-0049-6804; e-mail: niiem_vl@mail.ru

Clinical and functional significance of biologically active substances extracted from Far East endemic species in combination with basic therapy for metabolic disorders in elderly patients with non-alcoholic fatty liver disease

E.Y. Dobryakov, T.S. Zaporozhets, L.N. Bogdanovich, S.P. Kryzhanovskiy, N.I. Shvareva

Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Aim. To evaluate the therapeutic potential of biologically active substances extracted from the Far East endemic species in preventing the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in elderly patients. **Materials and methods.** The study included 40 NAFLD patients aged 63.9 ± 3.9 years. Patients in the active control group ($n = 20$) received standard therapy, which included a low-calorie diet, therapeutic gymnastics, moderate physical activity, and ursodeoxycholic acid 10–15 mg/kg in two doses per day during two months. Patients in the main group additionally received the “Kholesar” dietary supplement (*Maackia amurensis* extract) one capsule per day (200 mg) and a dietary supplement made from *Echinoidea* sea urchin (“Sila Morya: Dolgoletie”, one capsule three times per day) for two months. The examination was performed prior to the onset and following two weeks after completion of therapy. The dynamics of clinical symptoms, biochemical parameters of liver

function, data based on the NFS and FIB-4 scales were monitored. Statistical processing was performed using Student's *t*-test, Mann–Whitney, Wilcoxon, Spearman's rank correlation coefficient. **Results.** Examination of patients with NAFLD revealed ultrasound signs of steatosis and the presence of the following cardiometabolic risk factors: dyslipidemia in 75%, hypertension in 45%, obesity in 60%, and carbohydrate metabolism disorders in 55% of patients. The monotherapy using ursodeoxycholic acid during eight weeks led to a decrease in cytotoxicity, cholestasis, and glucose levels. In some patients with initially high values of FIB (40%) and NFS (45%), fibrosis also decreased. Over the same period, the applied combination therapy led to normalization of ALT and AST in patients with initially higher enzyme levels, ensuring a significant improvement in lipid profile (reduction in total cholesterol (TC), triglycerides (TG), increase in high-density lipoproteins (HDL), and apolipoprotein A (ApoA)), compared to monotherapy. In addition, the combination therapy contributed to a reduction in fibrosis indices in a larger number of patients with high FIB (70%) and NFS (55%) values, thus improving their overall well-being. **Conclusion.** Biologically active substances from the Far East terrestrial and marine biota contribute to stabilization of NAFLD and reduction of cardiometabolic risk factors in elderly patients.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, endemic species, Far East, Kholesar dietary supplement, sea urchin roe, clinical efficacy, safety
Received 24 November 2025; Revised 1 December 2025; Accepted 11 December 2025

For citation: Dobryakov E.Y., Zaporozhets T.S., Bogdanovich L.N., Kryzhanovsky S.P., Shvareva N.I. Clinical and functional significance of biologically active substances extracted from Far East endemic species in combination with basic therapy for metabolic disorders in elderly patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Pacific Medical Journal.* 2025;4:50–56. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-50-56

Corresponding author: Evgeny Yu. Dobryakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, MO Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Gastroenterologist (95 Kirova str., Vladivostok, 690022, Russia); ORCID: 0009-0009-0049-6804; e-mail: niem_vl@mail.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – мультифакторное хроническое неинфекционное заболевание печени, обусловленное аккумуляцией липидов в гепатоцитах [1]. В течение последних двух десятилетий распространенность НАЖБП выросла на 40–50% и в настоящее время составляет 10–40% среди взрослых [2, 3].

Общепризнано, что НАЖБП является печеночным проявлением метаболического синдрома и тесно связана с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, периферической инсулинорезистентностью, дислипидемией, гиперурикемией, окислительным стрессом, дисбиозом кишечника, воспалением и фиброзом [4]. Патологический спектр НАЖБП включает в себя состояния от простого стеатоза до стеатогепатита и цирроза печени [1, 5]. Несмотря на значительные успехи в изучении причин, развития и исходов НАЖБП, на сегодня не существует медикаментозных средств, способных полностью излечить это заболевание. Современные терапевтические стратегии направлены на коррекцию компонентов метаболического синдрома и достижение ключевых результатов: уменьшение жировой массы, стимуляцию липолиза, снижение инсулинорезистентности, нормализацию липидного и углеводного обменов [1, 6].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют потенциал нутрицевтиков, в том числе биологически активных соединений (БАВ) морского и наземного происхождения в контроле метаболического синдрома [6, 7]. Богатым источником БАВ, в частности, являются морские ежи – донные животные, относящиеся к классу иглокожих *Echinoidea* [8]. В клинических и экспериментальных исследованиях препараты, полученные на основе липидов из морских ежей, проявляли противовоспалительное, антидиабетическое, гиполлипидемическое действие [7, 8, 9]. На основе полифенольного комплекса (ПФК) из реликтового растения Дальнего Востока маакии амурской *M. amurensis* разработаны

лекарственное средство – препарат Максар® и БАД «Холесар» – экстракт-концентрат, содержащие стильбены и изофлавоны [10]. Систематические обзоры и метаанализы, выполненные Y. Kailin с соавт. [11] и Y. Ranneh с соавт. [12] в 2022–2024 гг., предоставляют убедительные данные, указывающие на потенциальную пользу полифенольных добавок в лечении НАЖБП.

Настоящая работа посвящена оценке терапевтического потенциала применения БАВ из эндемиков Дальнего Востока с целью профилактики прогрессирования НАЖБП и снижения кардиометаболических факторов риска у пациентов пожилого возраста.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Медицинском объединении в течение 2023–2025 гг. при строгом соблюдении этических норм, установленных Хельсинкской декларацией, Всемирной медицинской ассоциацией и принципами надлежащей клинической практики. Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике (Протокол № 30, дело № 56 от 30.03.2023). Все участники подписали информированное согласие.

Диагноз НАЖБП устанавливался на основании данных ультразвукового исследования с определением косоугольного вертикального размера (КВР), плотности паренхимы, состояния печеночных желчных протоков, сосудистого рисунка и наличия одного и более факторов кардиометаболического риска [1]. Дополнительно для определения степени выраженности фиброза печени использовали неинвазивные тесты, основанные на сывороточных маркерах и биометрических параметрах – индекс фиброза FIB-4 и шкалу NFS [1, 13]. Критерии исключения: пациенты с тяжелыми заболеваниями, в том числе онкологическими, неспособные полностью понять объяснения исследователя относительно процедуры исследования.

Пациенты были случайным образом разделены на две группы. Пациенты группы активного контроля ($n = 20$) получали лечение по стандартному протоколу, который предусматривал низкокалорийную диету, лечебную физкультуру, физическую активность и урсодезоксихолевую кислоту («Урсосан-форте» 500 мг) в дозе 10–15 мг/кг в день, разделенной на два приема в течение 2 месяцев, согласно клиническим рекомендациям [1]. Пациенты основной группы ($n = 20$) на фоне стандартной базисной терапии получали дополнительно в течение 2 месяцев БАД «Холесар» по 200 мг, 1 капсула в день (Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.010084.10.14 от 31.10.2014 г., сертификат РОССРУ. 32320. 04ИЦРО. ОС01.01088. 14.04.2023-13.04.2026) и БАД «Сила моря: долголетие» из икры морских ежей по 1 капсуле 3 раза в день (Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.010084.10.14 от 31.10.2014 г., сертификат РОСС RU.32320.04ИЦРО.ОС01.01088. 14.04.2023-13.04.2026). Обследование проводили до и через 2 недели после окончания курса терапии. Для сравнительного анализа были использованы результаты обследования условно здоровых пожилых людей, проживающих в Приморском крае (группа контроля), в возрасте $64,4 \pm 5,0$ года ($n = 20$).

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Statistica 10.0. Исходные количественные данные были проверены на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. С учетом распределения данные представлялись в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ), медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей ($Q1-Q3$). Оценку значимости различий проводили с использованием t -критерия Стьюдента, Манна – Уитни, Вилкоксона, тесноту корреляционной связи – с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

Результаты

Длительность заболевания по данным анамнеза составила от 1 до 6 лет. Среди сопутствующих заболеваний регистрировали артериальную гипертензию в 50% случаев, сахарный диабет 2-го типа – в 25% случаев, хроническую сердечную недостаточность – в 15% случаев, ожирение 1–3-й степени – в 65% случаев, хронический панкреатит – в 20% случаев, хронический гастрит – в 5% случаев, в единичных случаях – другие заболевания. Клинические проявления НАЖБП были неспецифичны, не выражены, обнаруживались при подробном опросе пациентов. Основные жалобы были связаны с ощущением тяжести или дискомфорта в правом подреберье, слабостью и утомляемостью. При объективном осмотре выявлялась незначительная болезненность в правом подреберье, гепатомегалия. После лечения жалобы на общее плохое самочувствие, слабость и утомляемость после лечения сохранялись у 3 пациентов в группе активного контроля и у 2 пациентов в основной группе.

Погрешности в питании отмечали 64% пациента активной группы и 60% пациентов основной. Избыточную массу тела имели 19% пациентов группы активного контроля, 35% пациентов основной группы, ожирение 1-й степени – 25 и 40% пациентов, 2-й степени – 30 и 15% пациентов, 3-й степени – 10 и 5% пациентов соответственно. Показатели окружности талии (ОТ) $103,5 \pm 3,3$ и $101,1 \pm 2,7$ см, окружности бедер (ОБ) $115,3 \pm 3,3$ и $111,4 \pm 2,4$ см и соотношение ОТ/ОБ $0,89 \pm 0,02$ и $0,90 \pm 0,01$ пациентов группы активного контроля и основной группы, свидетельствовавшие о патологическом отложении жира в абдоминальной области, значительно отличались от значений показателей у условно здоровых пожилых людей ($83,5 \pm 2,15$ см, $98,8 \pm 1,33$ см, $0,84 \pm 0,02$) ($p < 0,05$). Через

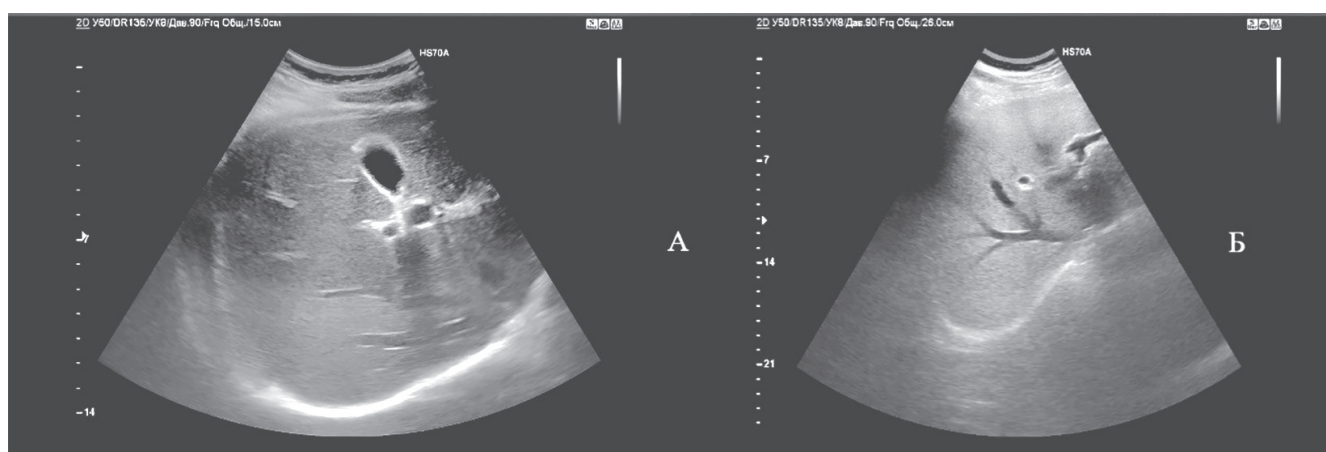


Рис. 1. Эхограммы печени. А – эхограмма печени пациента Т. (контрольная группа), паренхима имеет обычную структуру, отражения печеночной триады яркие, прослеживаются четко; Б – эхограмма печени пациента Г. (основная группа, НАЖБП), повышенная эхогенность, плохо различимые отражения от портальной и кавальной систем.

8 недель у пациентов обеих групп было зарегистрировано незначительное снижение массы тела, уменьшение ОТ, ОБ ($p < 0,05$), не достигающее, впрочем, показателей условно здоровых пожилых людей.

Эхогенность паренхимы печени за счет ее жировой инфильтрации в разной степени была повышенной у 100% отобранных пациентов (рис. 1).

Чаще встречалась диффузная форма жировой инфильтрации, очаговая форма была выявлена у 2 пациентов основной группы и у 3 пациентов группы активного контроля.

На основании данных УЗИ у пациентов регистрировали стеатоз печени различной степени выраженности: 1-я степень – незначительное диффузное увеличение мелких эхосигналов в паренхиме печени с нормальной визуализацией границ диафрагмы и мелких внутрипеченочных сосудов (основная группа – 12 пациентов, 60%, группа активного контроля – 10 пациентов, 50%); 2-я степень – умеренное диффузное увеличение мелких эхосигналов со слабо нарушенной визуализацией внутрипеченочного пространства (основная группа – 8 пациентов, 40%, группа активного контроля – 6 пациентов, 30%). Кроме того, у всех пациентов были выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, в том числе в 45–50% по типу липоматоза («белая» железа).

Значимых различий между группами при расчете индексов фиброза на фоне лечения через 8 недель не получено ($p > 0,05$). Вместе с тем значения FIB-4 $< 1,45$, исключающие наличие фиброза, до начала терапии имели 45% пациентов основной группы и 40% группы активного контроля. В основной группе у этих пациентов после курса лечения значимых изменений показателей шкалы не наблюдалось (Me 1,22 (1,12; 1,37) и Me 1,45 (1,11; 1,64) ($p = 0,15$)), в группе активного контроля индекс увеличился с Me 1,06 (0,71; 1,40) до значений $> 1,45$ (Me 1,49 (1,29; 1,66) ($p = 0,00$), попав

в область «неопределенных» значений («серую зону») [1]. У остальных пациентов в основной группе медиана значений индекса FIB-4 составляла 1,89 (1,70; 2,05), в группе активного контроля – 1,94 (1,49; 2,22) («серая зона»). После лечения индекс FIB-4 у этих пациентов в обеих группах значимо не изменялся: Me 1,96 (1,54; 2,03) ($p = 0,37$) и Me 1,63 (1,38; 1,65) ($p = 0,08$). Вместе с тем у 7 из 10 пациентов основной группы наблюдалось значимое снижение показателя до значений, выходящих за пределы «серой зоны»: Me 1,79 (1,45; 1,98) и Me 1,43 (1,12; 1,90) соответственно, $p = 0,02$ (рис. 2). В группе активного контроля было 4 таких пациента, Me значений шкалы у них составила 1,37 (1,02; 1,40).

Значения шкалы NFS пациентов основной группы находились в интервале от -3,173 до 0,243, также попадая в «серую зону» за исключением одного пациента (NFS – 0,816). Средние значения показателя в целой выборке (-1,30 (-1,83; -0,77)) после курса терапии значимо не изменялись: (-1,34) (-2,05; -0,64), $p = 0,86$. В группе активного контроля медиана шкалы NFS у пациентов со значениями $> -1,45$ составляла -0,33 (-1,55; 2,53) и значимо не изменялась после лечения: -0,48 (-0,82; 0,62) ($p = 0,032$). У 11 пациентов основной группы (55%) и 8 пациентов группы активного контроля (45%) значения шкалы NFS снижались (Me -1,57 (-1,84; -1,00) и -1,88 (-2,39; -1,30) ($p = 0,032$) и (Me -0,53 (-1,35; 0,26) и Me -1,11 (-1,92; -0,48) ($p = 0,00$)).

Таким образом, включение исследуемых БАД в программу стандартного лечения НАЖБП увеличивало количество пациентов с положительной динамикой индексов фиброза.

Значимым фактором риска развития НАЖБП, который поддается модификации, является дислипидемия, включающая повышенное содержание ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, низкий уровень ЛПВП, сниженный АроАи повышенный АроВ [1]. В наших исследованиях уровень ОХС в сыворотке крови варьировал от нормальных значений ($< 5,2$ ммоль/л) до высоких ($\geq 6,2$ ммоль/л) (минимальные значения – 4,16 ммоль/л, максимальные – 9,37 ммоль/л), и, хотя средние значения показателя до начала исследования у пациентов находились в пределах $6,07 \pm 1,28$ (5,46 – 6,67) ммоль/л и $5,41 \pm 0,84$ ммоль/л – у пациентов основной группы и группы активного контроля, в 50 и 33% случаев соответственно уровень ОХС был выше верхней границы широкого нормативного диапазона ($6,87 \pm 0,98$ и $6,56 \pm 0,12$ ммоль/л) (табл.).

Средние значения ТГ значимо превышали таковые у условно здоровых пожилых людей. Значения показателя Аро находились в границах физиологической возрастной нормы (табл.). Уровень ОХС коррелировал с содержанием ЛПНП ($4,14 \pm 1,36$ ммоль/л, $r = 0,96$, $p < 0,05$), АПО-В ($1,93 \pm 0,85$ ммоль/л, $r = 0,92$, $p < 0,05$), ТГ ($1,50 \pm 0,57$, $r = 0,44$, $p < 0,05$) – в основной группе; ЛПНП ($3,44 \pm 0,57$ ммоль/л, $r = 0,76$, $p < 0,05$), АПО-В ($1,16 \pm 0,28$ ммоль/л, $r = 0,62$, $p < 0,05$), ТГ ($1,45 \pm 0,43$, $r = 0,68$, $p < 0,05$) – в группе активного контроля. В основной группе после проведенного лечения снижалась концентрация ТГ

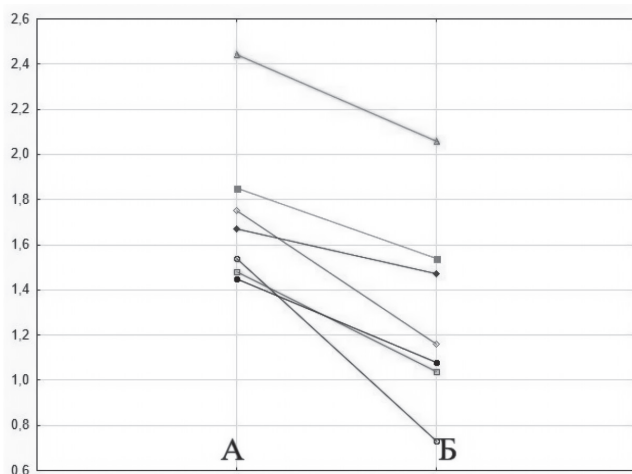


Рис. 2. Изменение индекса FIB-4 у пациентов основной группы. А – до лечения, Б – после лечения. По оси ординат – индекс FIB-4.

Таблица

Показатели липидного обмена у пожилых пациентов с НАЖБП до и после лечения

Показатель (референсные значения метода)	Контрольная группа	Группа активного контроля		Основная группа	
		До лечения После лечения		До лечения После лечения	
	$M \pm \sigma$ Me* (LQ-UQ) ¹	$M \pm \sigma$ /(95% доверительный интервал) Me*/(LQ; UQ)	P_1 P_2	$M \pm \sigma$ /(95% доверительный интервал) Me* (LQ; UQ) ¹	P_1 P_2
ОХС 3,0–5,72 ммоль/л	5,41 ± 0,94 4,99–5,83	5,59 ± 0,90 (5,21–5,96) 5,53 ± 1,06 (5,09–5,97)	> 0,05 > 0,05	6,07 ± 1,28 (5,46–6,67) 6,17 ± 1,43 (5,43–6,90)	> 0,05 > 0,05
Триглицериды 0,2–1,88 ммоль/л	0,81 ± 0,34 0,66–0,96	1,45 ± 0,43 (1,23–1,77) 1,38* (0,90; 1,78)	< 0,05 < 0,05	1,96 ± 0,89 (1,50–2,42) 1,57 ± 0,47 (1,33–1,82)#	< 0,05 < 0,05
ЛПНП 0–4,12 ммоль/л	3,38 ± 1,04 2,74–4,02	3,44 ± 0,57 (3,07–3,81) 3,37 ± 0,99 (2,96–3,78)	> 0,05 > 0,05	4,14 ± 1,36 (2,93–4,04) 4,11 ± 1,29 (3,44–4,47)	> 0,05 > 0,05
ЛПВП 0,7–2,29 ммоль/л	1,61 ± 0,28 1,20–2,40	1,48 ± 0,28 (1,35–1,62) 1,53 ± 0,25 (1,45–1,69)	> 0,05 > 0,05	1,46 ± 0,29 (1,35–1,62) 1,65 ± 0,23 (1,50–1,75)#	> 0,05 > 0,05
АПО-А1 1,00–2,25 г/л	1,90 ± 0,26 1,79–2,00	1,60 ± 0,28 (1,47–1,74) 1,72 ± 0,28 (1,59–1,56)	> 0,05 > 0,05	1,93 ± 0,85 (1,82–2,11) 2,18 ± 0,48 (1,92–2,42)#	> 0,05 > 0,05
АПО В 0,63–1,14 г/л	0,64–1,82	1,16 ± 0,28 (1,02–1,29) 1,06 ± 0,31 (0,91–1,20)	> 0,05 > 0,05	1,19 ± 0,47 (1,06–1,41) 1,03 ± 0,40 (1,03–1,45)	> 0,05 > 0,05

Примечание: p_1 – значимость различий показателей до лечения с показателями условно здоровых пожилых людей, p_2 – значимость различий показателей после лечения с показателями условно здоровых пожилых людей; # – значимость различий показателей пациентов основной группы до и после лечения ($p > 0,05$).

(с $1,96 \pm 0,89$ (1,50–2,42) до $1,57 \pm 0,47$ ммоль/л (1,33–1,82) ($p = 0,04$)), увеличивалось содержание ЛПВП и ApoA1, сопровождающееся снижением ApoB/ApoA с 0,61 до 0,47. В группе активного контроля значимого изменения показателей не наблюдалось.

Исходные средние значения АЛТ и АСТ у пациентов обеих групп значимо отличались от показателей у условно здоровых людей: $21,62 \pm 5,03$ (18,17–25,07) и $23,30 \pm 8,94$ (5,42–41,88) ($p < 0,05$) и превышали верхние значения диапазонов показателей и референсных значений метода. После лечения в группе активного контроля регистрировали значимое снижение уровня АЛТ, АСТ. В основной группе, где исходные показатели были более высокими (АЛТ 46,85 (26,70; 105,85) ммоль/л, АСТ – $46,24 \pm 22,20$ (35,17–57,55) ммоль/л) по сравнению с таковыми в группе активного контроля ($33,35 \pm 11,56$ (27,19–39,21) ммоль/л и $32,55$ (28,40; 33,95) ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно), средние значения показателей в целой выборке значимо не изменялись. Вместе с тем у пациентов с высокими показателями в 54% случаев регистрировалось значимое снижение АЛТ (с $124,94 \pm 44,61$ до $82,04 \pm 32,67$ ммоль/л ($p = 0,48$), в 50% случаев АСТ с $73,20 \pm 21,89$ до $49,52 \pm 11,74$ ммоль/л ($p = 0,04$).

Содержание глюкозы в сыворотке крови пациентов обеих групп находилось в интервале от 4,20 до 11,32 ммоль/л, средние значения показателя ($6,29 \pm 0,17$ (6,15–6,42) ммоль/л в группе активного контроля, $6,56 \pm 0,54$ (6,37–6,76) ммоль/л в основной группе) выходили за рамки верхних значений диапазонов показателей у условно здоровых пожилых людей ($5,10 \pm 0,57$ (4,54–5,98) ммоль/л ($p < 0,05$)) и значимо снижались после курса терапии ($5,91 \pm 0,36$ (5,57–6,26) и $5,95 \pm 0,82$ (5,28–5,90) ($p < 0,05$) ммоль/л соответственно).

Обсуждение

Современные терапевтические стратегии НАЖБП направлены на профилактику прогрессирования болезни и коррекцию метаболических нарушений [1, 6]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали эффективность применения БАД на основе БАВ из эндемиков Дальнего Востока в комплексе с патогенетической терапией.

ПФК *Maackia amurensis*, являющегося активным ингредиентом БАД «Холесар», включает изофлавоны, олигомерные и мономерные стильбены [10, 11, 12]. Эти соединения играют ключевую роль в модуляции молекулярных мишеней и сигнальных путей, которые контролируют жизнеспособность клетки, метаболизм, воспаление и окислительный стресс [12, 14, 15]. Икра морского ежа, на основе которой разработана БАД «Сила моря: долголетие», содержит полный спектр аминокислот, эквивалентных полноценному белку, жирорастворимые и водорастворимые витамины, а также липидный комплекс, представленный насыщенными, мононенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами, в том числе омега-3 жирными кислотами, способствующими нормализации липидного обмена [8, 9]. Биологическая активность икры морских ежей опосредована также действием сульфатированных полисахаридов, покрывающих ее желеобразной оболочкой и обладающих широким спектром биологической активности [9].

В ходе исследования было установлено, что терапия урсодезоксихолевой кислотой в течение 8 недель на фоне изменения образа жизни обеспечивала снижение изначально повышенных уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, уровня глюкозы, нормализацию индексов фиброза у части пациентов с высокими значениями FIB (40%). Комбинированная терапия позволяла достигать

нормализации АЛТ, АСТ у пациентов с изначально более высокими, чем в группе пациентов, получавших монотерапию, уровнями ферментов в аналогичные сроки, обеспечивать существенное улучшение липидного профиля (снижение ОХС, ТГ, повышение ЛПВП и ApoA) в сравнении с монотерапией, положительную динамику индексов фиброза у большего числа пациентов с высокими значениями FIB (70%) и улучшение общего самочувствия.

Заключение

В результате проведенного исследования получены обнадеживающие результаты применения БАД «Холесар» (экстракт-концентрат древесины мааки амурской *Maackia amurensis*) и БАД «Сила моря: долголетие» из икры морских ежей в качестве дополнения к патогенетической терапии НАЖБП. Успешное воздействие комбинированной терапии на функциональное состояние печени и липидный обмен при НАЖБП позволяет рассматривать длительное пероральное применение БАВ из эндемиков Дальнего Востока как перспективный элемент амбулаторного комплексного лечения данной группы пациентов.

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

Источник финансирования: работа финансово поддержана государственным заданием Минобрнауки России в сфере научной деятельности № 123030700035-0 «Новые технологии диагностики и коррекции клинико-функциональных и метаболических нарушений в геронтологии».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЗТС, КСП

Сбор и обработка материала – ДЕЮ, БЛН

Обработка источников литературы – ДЕЮ, БЛН

Написание текста – ЗТС, БЛН, КСП

Редактирование – ЗТС, БЛН, ШНИ, КСП

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32 (4):104–140. [Ivashkin VT, Mayevskaya M.V., Zharkova M.S., etc.. Clinical recommendations of the Russian Society for Liver Research, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Association of Endocrinologists, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology on the diagnosis and treatment of non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32 (4):104–140 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Драпкина О.М., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(2):4316. [Drapkina OM, Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Balanova YuA, Isaeva AE, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular risk factors (data from Russian epidemiological studies). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(2):4316 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4316
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *J Hepatol*. 2023;77(4):1335–47. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004
- Ferro D, Baratta F, Pastori D, Cocomello N, Colantoni A, Angelico F, Del Ben M. New insights into the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: gut-derived lipopolysaccharides and oxidative stress. *Nutrients*. 2020;12(9):2762. doi: 10.3390/nu12092762
- Bettermann K, Hohensee T, Haybaeck J. Steatosis and steatohepatitis: complex disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2014;15(6):9924–9944. doi: 10.3390/ijms1506992
- Агасаров Л.Г., Апханова Т.В., Сергеев В.Н., Фесюн А.Д., Крюкова М.М., Васильева В.А. и др. Нутрицевтическая коррекция в комплексном немедикаментозном лечении метаболического синдрома. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(4):25–31. [Agasarov LG, Apkhanova TV, Sergeev VN, Fesyun AD, Kryukova MM, Vasilyeva VA. and others. Nutraceutical correction in the complex non-drug treatment of metabolic syndrome. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2021;98(4):25–31 (In Russ.)]. doi: 10.17116/kurort20219804125
- Gabbia D, De Martin S. Brown seaweeds for the management of metabolic syndrome and associated diseases. *Molecules*. 2020;25:4182. doi: 10.3390/molecules25184182
- Makarenko IE, Selezneva AI, Pozharitskaya ON, Shikov AN, Makarova MN, Makarov VG. Effects of lipid extract of sea urchins gonads in metabolic syndrome animal model. *Planta Med*. 2013;79:PB44. doi: 10.1055/s-0033-1351989
- Ковалев Н.Н., Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Костецкий Э.Я., Беседнова Н.Н. Морские ежи: биомедицинские аспекты практического применения. Владивосток: Дальнаука, 2016. [Kovalev NN, Kryzhanovskiy SP, Kuznetsova TA, Kostetskiy EYa, Besednova NN. Sea urchins: biomedical aspects of practical application. Vladivostok: Dalnauka Publ., 2016 (In Russ.)].
- Федореев С.А., Кулеш Н.И., Глебко Л.И., Покушалова Т.В., Веселова М.В., Саратиков А.С. и др. Препарат максар из дальневосточного растения мааки амурской. *Химико-фармацевтический журнал*. 2004;38(11):22–26. [Fedoreev SA, Kulesh NI, Glebko LI, Pokushalova TV, Veselova MV, Saratikov AS., et al. The maksar preparation is made from the Far Eastern plant of the Amur maackia. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2004;38(11):22–26 (In Russ.)].
- Kailin Y, Chen J, Zhang T, Yuan X, Ge A, Wang S. et al. Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:949746. doi: 10.3389/fimmu.2022.949746
- Ranneh Y, Bedir AS, Abu-Elsaoud AM, Al Raish S. Polyphenol intervention ameliorates non-alcoholic fatty liver disease:

- an updated comprehensive systematic review. *Nutrients*. 2024;16(23):4150. doi: 10.3390/nu16234150
13. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Яковенко Э.П., Зятенкова Е.В. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Профилактическая медицина*. 2019;2:82–88. [Drapkina OM, Shepel RN, Yakovenko EP, Zelenkova EV. Noninvasive methods for the detection of progressive fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;2:82–88 (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20192202182
 14. Ратькин Е.В., Иванов В.В., Ратькин А.В., Чучалин В.С. Антиоксидантные и антирадикальные свойства полифенолов в механизме гепатопротективного действия препаратов маа-ки амурской. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;5:91–94. [Ratkin EV, Ivanov VV, Ratkin AV, Chuchalin VS. Antioxidant and antiradical properties of polyphenols in the mechanism hepatoprotective action of preparations *Maackia amurensis*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;5:91–94 (In Russ.)].
 15. Саратиков А.С., Чучалин В.С., Ратькин А.В., Ратькин Е.В., Федореев С.А., Булгаков В.П. Гепатопротективные свойства полифенольных комплексов из древесины и клеточной культуры мааки амурской. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008;1:51–55. [Saratikov AS, Chuchalin VS, Ratkin AV, Ratkin YeV, Fedoreyev SA, Bulgakov VP. Hepatoprotective properties of polyphenolic complexes from wood and cellular culture of *Maackia amurensis*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;1:51–55 (In Russ.)].

УДК 616.345-006.4:576.385.5

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-57-62



Раковые стволовые клетки при метастатическом поражении лимфатических узлов у пациентов с колоректальным раком

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

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Цель: изучить содержание раковых стволовых клеток (РСК) с фенотипом EpCAM^{high}CD44⁺ в метастатических лимфоузлах у больных колоректальным раком (КРР), а также экспрессию на их поверхности CD133, CD166, CD24 и CD184. **Материалы и методы.** Выполнено одномоментное проспективное исследование клеточного состава метастатически пораженных лимфатических узлов у 123 пациентов с КРР III стадии. Контрольную группу составили 87 пациентов, оперированных по поводу неопухолевых заболеваний толстой кишки. Клетки лимфатических узлов выделяли ферментативным методом. Оценка экспрессии CD45, EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD184 и CD24 на РСК производили методом проточной цитофлуориметрии с использованием цитометра CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Статистический анализ данных выполняли при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. **Результаты.** В метастатически пораженных регионарных лимфатических узлах больных КРР обнаружено 7,6 [4,3; 11,9]% РСК, имеющих фенотип EpCAM^{high}CD44⁺, в общей популяции клеток нелимфоидного происхождения (CD45⁻). В лимфатических узлах больных контрольной группы не обнаружено клеток с высокой экспрессией EpCAM. В метастатических лимфоузлах 50,8 [42,5; 60,1]% РСК одновременно экспрессируют CD133 и CD166 и 49,2 [39,9; 57,5]% клеток демонстрируют наличие антигена CD133. Все РСК метастатических лимфоузлов экспрессируют CD184 и 94,9 [90,0; 97,7]% из них одновременно содержат CD24. **Заключение.** В метастатически пораженных регионарных лимфатических узлах у пациентов с раком толстой кишки III стадии обнаруживаются РСК с высокой экспрессией EpCAM. Клетки, содержащие CD44, составляют 7,6% от клеток нелимфоидного происхождения. Хемокиновый рецептор CXC 4-го типа (CD184) и белок CD133 являются маркерами РСК при КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, лимфоузел, раковые стволовые клетки, проточная цитометрия, экспрессия, дифференцировочный антиген

Поступила в редакцию: 17.11.2025. Получена после доработки: 30.11.2025. Принята к публикации: 07.12.2025

Для цитирования: Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Раковые стволовые клетки при метастатическом поражении лимфатических узлов у пациентов с колоректальным раком. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2025;4:57–62. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-57-62

Для корреспонденции: Цепелев Виктор Львович – д-р. мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Читинской государственной медицинской академии (672000, Чита, ул. Горького, 39а); ORCID: 0000-0002-2166-5154; тел.: +7 (914) 457-29-47; e-mail: viktorcepelev@mail.ru

Cancer stem cells in metastatic lymph nodes in patients with colorectal cancer

V.V. Kryukova, V.L. Tsepelev, P.P. Tereshkov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Objective. To assess the content of cancer stem cells (CSCs) with the EpCAM^{high}CD44⁺ phenotype in metastatic lymph nodes in patients with colorectal cancer (CRC), as well as the expression of CD133, CD166, CD24, and CD184 on their surface. **Materials and methods.** A cross-sectional prospective study of the cellular composition of metastatic lymph nodes was performed in 123 patients with phase III CRC. The control group consisted of 87 patients who underwent surgery for non-neoplastic colon diseases. Lymph node cells were isolated by an enzymatic method. The expression of CD45, EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD184, and CD24 on CSCs was assessed by flow cytometry using a CytoFLEX LX cytometer (Beckman Coulter, USA). Statistical analysis of the data was performed using the nonparametric Mann–Whitney U test. **Results.** Among metastatically affected regional lymph nodes of CRC patients, 7.6 [4.3; 11.9]% of CSC with the EpCAM^{high}CD44⁺ phenotype were found in the total population of non-lymphoid cells (CD45⁻). No cells with high EpCAM expression were found in the lymph nodes of patients in the control group. In metastatic lymph nodes, 50.8 [42.5; 60.1]% of CSC simultaneously express CD133 and CD166, and 49.2 [39.9; 57.5]% of cells exhibited the presence of the CD133 antigen. All CSCs in metastatic lymph nodes expressed CD184, and 94.9 [90.0; 97.7]% of them simultaneously contained CD24. **Conclusion.** Highly EpCAM-expressing CSCs can be found in metastatically affected regional lymph nodes in patients with stage III colorectal cancer. CD44-positive cells comprise 7.6% of non-lymphoid cells. The CXC type 4 chemokine receptor (CD184) and CD133 protein are markers of CSCs in CRC.

Keywords: colorectal cancer, lymph node, cancer stem cells, flow cytometry, expression, differentiation antigen

Received 17 November 2025; Revised 30 November 2025; Accepted 7 December 2025

For citation: Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Cancer stem cells in metastatic lymph nodes in patients with colorectal cancer. *Pacific Medical Journal.* 2025;4:57–62. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-57-62

Corresponding author: Viktor L. Tsepelev, Head of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Chita State Medical Academy (39a Gorky St., Chita, 672000, Russia); ORCID: 0000-0002-2166-5154; tel.: 8 (914) 457-29-47; e-mail: viktorcepelev@mail.ru

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении колоректального рака (КРР) с помощью новых методов таргетной терапии на основе моноклональных антител к коингибирующим белкам иммунной системы [1, 2]. Однако у многих пациентов, получивших комплексное лечение, имеет место прогрессирование заболевания и позднее метастазирование. Установлено, что неблагоприятный исход обусловлен наличием раковых стволовых клеток (РСК), резистентных к лекарственной терапии [3]. РСК обладают способностью к самообновлению, имеют неограниченный пролиферативный потенциал и при трансплантации иммунодефицитным мышам способны инициировать рост злокачественной опухоли, обладающей характеристиками исходного новообразования [4]. РСК в первичном очаге опухолевого роста достаточно полно изучены [3]. Значительно менее известно о наличии РСК в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки. Детальное изучение фенотипа РСК в метастатически пораженных лимфоузлах, их иммунобиологических свойств и механизмов взаимодействия с иммунными клетками необходимо для разработки новых методов лечения КРР. Эрадикация всех РСК является ключом к эффективному лечению рака [5].

Цель исследования состояла в изучении содержания РСК с фенотипом EpCAM^{high}CD44⁺ в метастатических лимфоузлах у больных КРР, а также экспрессию на их поверхности CD133, CD166, CD24 и CD184.

Материалы и методы

Выполнено одномоментное проспективное исследование фенотипа РСК у 123 пациентов с КРР III стадии, находившихся на лечении в ГУЗ «Краевой онкологический диспансер г. Читы» в период с 2020 по 2025 г. Во всех случаях гистологическая форма злокачественного новообразования представлена аденокарциномой.

Критерии включения: верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания.

Критерии исключения: лучевая или химиотерапия; аутоиммунные и инфекционные заболевания; воспалительные заболевания толстой кишки.

Контрольную группу составили 87 пациентов, оперированных по поводу неопухолевых заболеваний толстой кишки (пластика колостомы, резекция толстой кишки по поводу дивертикулярной болезни и врожденных аномалий развития) в ГАУЗ «Забайкальская краевая клиническая больница» г. Читы. Основная и контрольная группа сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Исследование выполнено в соответствии приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г. Исследование прошло экспертизу независимого локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Минздрава России (протокол № 98 от 11.11.2019 г.). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в научном исследовании.

Забор метастатически пораженных лимфатических узлов в основной группе и лимфоузлов брыжейки толстой кишки у пациентов контрольной группы производили во время оперативного вмешательства. Исследуемые ткани доставляли в лабораторию в течение 1 часа в термоконтейнере при температуре 5–10 °С, промывали в стерильном фосфатно-солевом буфере (PBS) (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) и механически измельчали на мелкие фрагменты (2–4 мм). Для получения клеток использовали ферментативный метод. Измельченные образцы гомогенизировали в течение 60 мин при 37 °С в диссоциаторе GentleMACS Dissociator (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) с пробирками С-типа и с использованием набора реагентов Tumor Dissociation Kit (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) согласно инструкции. Полученную суспензию клеток фильтровали через стерильные клеточные фильтры с размером ячеек 70 мкм, центрифугировали при 400 g в течение 7 мин и ресуспендировали в смеси среды DMEM (Gibco, США) и среды HAM'S F12 (Gibco, США), содержащей 50 МЕ/мл пенициллина–стрептомицина и 4 мМ глутамин в соотношении 2:1. Для оценки жизнеспособности клетки окрашивали красителем 7-AAD (Beckman Coulter, США) и затем подсчитывали с помощью оптического фазово-контрастного микроскопа Nikon Eclipse Ci (Германия).

Суспензию клеток опухолевой ткани в объеме 100 мкл окрашивали следующим коктейлем антител Beckman Coulter, США: CD45-Krome Orange (клон J33), CD44-FITC (клон J.173), CD24-PE (клон ALB9); моноклональными антителами BioLegend, Inc., США: CD166-PE/Cyanine7 (клон 3A6), CD184 (CXCR4)-Brilliant Violet 421™ (клон 12G5), CD326 (EpCAM)-Brilliant Violet 650™ (клон QA20A75), CD133-Brilliant Violet 785™ (клон AC133). Инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин в темноте, затем образцы промывали дважды стерильным PBS с добавлением 2% фетальной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich Co., США) (330g в течение 7 мин), ресуспендировали в 300 мкл PBS с 2% нейтральным формалином (кат. HT5011, Sigma-Aldrich Co., Миссури, США) и анализировали методом проточной цитометрии с использованием цитофлуориметра CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Для обработки полученных результатов применяли программу CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США). Из каждого образца анализировали не менее 50 000 событий. Стратегия гейтирования опухолевых клеток показана на рисунке 1.

Результаты настоящего исследования представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). С использованием критерия Колмогорова – Смирнова проводили оценку характера распределения значений в вариационном ряду. Для оценки статистической значимости различий показателей

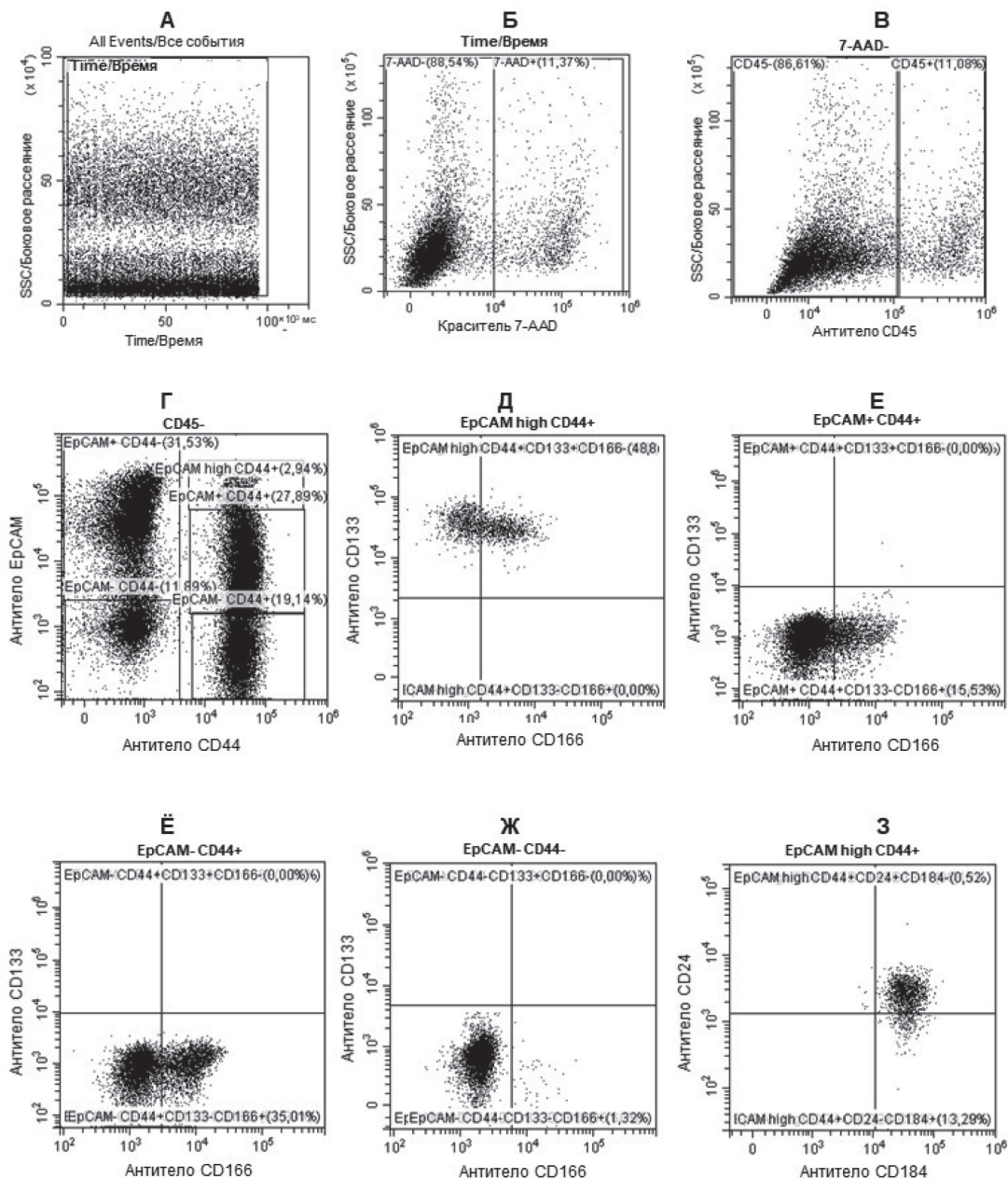


Рис. 1. Алгоритм пошагового выявления (тактика «гейтирования») опухолевых клеток на основании экспрессии поверхностных антигенов. (А) Исключение артефактов включало временные ограничения. (Б) Выделение живой популяции клеток отрицательной по 7-аминоактиномицин D (7-AAD). (В) Выделение CD45-отрицательной популяции живых клеток для дальнейшего анализа опухолевых клеток. (Г) Профили экспрессии EpCAM/CD44 в первичных опухолях толстой кишки. Определены следующие популяции клеток: EpCAM^{high}CD44⁺ – раковые стволовые клетки; EpCAM⁺CD44⁺; EpCAM⁻CD44⁺; EpCAM⁺CD44⁻; EpCAM⁻CD44⁻. (Д, Е, Ё, Ж) Оценка экспрессии CD133 и CD166 на популяциях клеток, идентифицированных по маркерам EpCAM и CD44. Определены популяции стволовых клеток как EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD166⁺ и EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD166⁻. На остальных опухолевых клетках отсутствовала экспрессия CD133, но была экспрессия CD166. (З) Оценка экспрессии CD24 и CD184 на популяции стволовых клеток.

группы больных КРР и контрольной группы использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Порогом статистически значимых различий считали $p < 0,05$. Для статистической обработки применяли программу IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США).

Результаты исследования

Проводили экспресс-биопсию удаленных метастатически пораженных лимфатических узлов больных КРР III стадии. Лимфоузлы, в которых были

обнаружены клетки аденокарциномы, направляли в иммунологическую лабораторию с целью определения состава клеток нелимфоидного происхождения (CD45⁻) в зависимости от экспрессии молекулы адгезии эпителиальных клеток ЕрСAM и дифференцировочного антигена CD44 (табл. 1).

В общей структуре неиммунных клеток (CD45⁻) в метастатически пораженных лимфатических узлах 23,2 [15,4; 30,1]% экспрессируют на своей поверхности молекулу адгезии эпителиальных клеток и 27,2 [20,7; 34,4]% одновременно белковые молекулы ЕрСAM и CD44 (табл. 1). В группе контроля не обнаружено клеток, экспрессирующих на своей поверхности молекулу адгезии эпителиальных клеток ЕрСAM. В метастатических лимфоузлах выявлено 7,6 [4,3; 11,9]% клеток, которые высоко экспрессировали молекулу адгезии и одновременно – дифференцировочный антиген CD44. Нелимфоидных клеток с высокой экспрессией ЕрСAM в группе контроля также не обнаружено (табл. 1). В лимфатических узлах пациентов, имеющих неопухолевые заболевания, зарегистрирована низкая экспрессия дифференцировочного антигена CD44 клетками нелимфоидного происхождения. Относительное содержание клеток с фенотипом

CD45⁻ЕрСAM⁻CD44⁺ в метастатически пораженных лимфоузлах больных КРР, по сравнению с контролем, значительно возросло ($p < 0,001$). Отмечено снижение в 5,8 раза по отношению к группе контроля количества клеток с отрицательной экспрессией как ЕрСAM, так и CD44 ($p < 0,001$) (табл. 1).

Результаты проточной цитометрии показали, что у пациентов контрольной группы в регионарных лимфоузлах брыжейки толстой кишки не обнаружено РСК с фенотипом ЕрСAM^{high}CD44⁺, экспрессирующих дифференцировочные антигены CD133 и CD166. У больных раком толстой кишки обнаружено 50,8 [42,5; 60,1]% клеток, одновременно экспрессирующих CD133 и CD166, и 49,2 [39,9; 57,5]% клеток, экспрессирующих дифференцировочный антиген CD133 (табл. 2). Таким образом, выявлена экспрессия CD133 на всех РСК при колоректальном раке.

Результаты фенотипирования показали, что все РСК в метастатически пораженных лимфатических узлах экспрессируют хемокиновый рецептор СХС 4-го типа (CD184), и 94,9 [90,0; 97,7]% из них одновременно экспрессируют CD24 (табл. 3). Таким образом, хемокиновый рецептор СХС 4-го типа также, как и CD133, является маркером раковых стволовых клеток при КРР.

Таблица 1

Экспрессия ЕрСAM и CD44 клетками нелимфоидного происхождения в метастатически пораженных лимфоузлах у больных КРР (от CD45⁻ клеток, %)

Фенотип клеток	Группы пациентов						Показатели статистики	
	Группа контроля, n = 87			Колоректальный рак, n = 123			U Манна – Уитни	Значение p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3		
CD45 ⁻ ЕрСAM ⁺ CD44 ⁺	0,0	0,0	0,0	20,7	27,2	34,4	0,0	< 0,001
CD45 ⁻ ЕрСAM ^{high} CD44 ⁺	0,0	0,0	0,0	4,3	7,6	11,9	0,0	< 0,001
CD45 ⁻ ЕрСAM ⁺ CD44 ⁻	0,0	0,0	0,0	15,4	23,2	30,1	0,0	< 0,001
CD45 ⁻ ЕрСAM ⁻ CD44 ⁺	0,0	1,1	2,5	15,8	21,3	26,3	37,5	< 0,001
CD45 ⁻ ЕрСAM ⁻ CD44 ⁻	97,5	98,9	100,0	11,2	17,2	22,0	0,0	< 0,001

Примечание: ЕрСAM – молекула адгезии эпителиальных клеток, CD – дифференцировочный антиген, Me – медиана, Q1 и Q3 – 1-й и 3-й квартили, U – критерий Манна – Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных КРР и контрольной группы.

Таблица 2

Экспрессия CD133 и CD166 раковыми стволовыми клетками в метастатически пораженных лимфоузлах у больных КРР (от ЕрСAM^{high}CD44⁺ клеток, %)

Фенотип раковых стволовых клеток	Группы пациентов						Показатели статистики	
	Группа контроля, n = 87			Колоректальный рак, n = 123			U Манна – Уитни	Значение p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3		
ЕрСAM ^{high} CD44 ⁺ CD133 ⁺ CD166 ⁺	0,0	0,0	0,0	42,5	50,8	60,1	0,0	< 0,001
ЕрСAM ^{high} CD44 ⁺ CD133 ⁺ CD166 ⁻	0,0	0,0	0,0	39,9	49,2	57,5	0,0	< 0,001

Примечание: ЕрСAM – молекула адгезии эпителиальных клеток, CD – дифференцировочный антиген, Me – медиана, Q1 и Q3 – 1-й и 3-й квартили, U – критерий Манна – Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных колоректальным раком и контрольной группы.

Таблица 3

Экспрессия дифференцировочных антигенов CD24 и CD184 раковыми стволовыми клетками у больных КРР
(от $ErCAM^{high}CD44^{+}$ клеток, %)

Фенотип раковых стволовых клеток	Группы пациентов						Показатели статистики	
	Группа контроля, <i>n</i> = 87			Колоректальный рак, <i>n</i> = 123			<i>U</i> Манна – Уитни	Значение <i>p</i>
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3		
$ErCAM^{high}CD44^{+}$ $CD24^{+}CD184^{+}$	0,0	0,0	0,0	90,0	94,9	97,7	0,0	< 0,001
$ErCAM^{high}CD44^{+}$ $CD24^{-}CD184^{+}$	0,0	0,0	0,0	2,3	5,1	10,0	43,5	< 0,001

Примечание: $ErCAM$ – молекула адгезии эпителиальных клеток, CD – дифференцировочный антиген, Me – медиана, Q1 и Q3 – 1-й и 3-й квартили, *U* – критерий Манна – Уитни, *p* – уровень значимости различий показателей больных колоректальным раком и контрольной группы.

Обсуждение полученных данных

Специфическими маркерами РСК при КРР являются белковые молекулы, которые экспрессируются на мембране и в цитоплазме опухолевых клеток. В настоящем исследовании изучена экспрессия $ErCAM$ и CD44 на клетках нелимфоидного происхождения метастатических лимфоузлов при КРР. Ранее было доказано, что с помощью двух маркеров $ErCAM$ и CD44 можно идентифицировать РСК при раке толстой кишки. Инъекция мышам NOD/SCID клеток $ErCAM^{high}CD44^{+}$ вызывает развитие новообразования идентичного исходной опухоли по гистологической и фенотипической характеристике [6]. Опухолевые клетки с высокой экспрессией $ErCAM$ и CD44 обладают большей пролиферативной активностью по сравнению с дифференцированными злокачественными клетками [7].

По нашим данным, содержание РСК с фенотипом CD45- $ErCAM^{high}CD44^{+}$ в метастатически пораженных регионарных лимфатических узлах больных КРР составило 7,6% в структуре клеток нелимфоидного происхождения. При этом в лимфоузлах пациентов с неопухолевыми заболеваниями толстой кишки мы не идентифицировали клеток, экспрессирующих $ErCAM$. Таким образом, обнаружение молекулы $ErCAM$ на клетках лимфатических узлов является маркером метастазирования аденокарциномы.

Молекула адгезии эпителиальных клеток ($ErCAM$) представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 30–40 кДа, который участвует в адгезии, пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, а также в передаче сигналов раковыми и стволовыми клетками [8]. $ErCAM$ экспрессируется на здоровых и злокачественных клетках эпителиального происхождения, в частности при аденокарциноме толстой кишки, молочной железы, желудка, поджелудочной железы и предстательной железы [9].

CD44 является молекулой клеточной адгезии, которая взаимодействует со своим лигандом гиалуроновой кислотой. CD44 участвует в миграции и антигензависимой дифференцировке лимфоцитов, а также экспрессируется в ретикулярных и эндотелиальных клетках лимфатических узлов. CD44-позитивные стромальные клетки лимфатического узла создают микроокружение для иммунных клеток, способствуя

их выживанию, дифференцировке и эффективному взаимодействию. В метастатических регионарных лимфоузлах значительно увеличивается количество клеток нелимфоидного происхождения, экспрессирующих CD44, основную популяцию которых составляют собственно злокачественные метастатические клетки, РСК, а также фибробласты и эндотелиальные клетки. Взаимодействие CD44 с гиалуроновой кислотой способствует злокачественным клеткам прикрепляться к строме лимфатического узла. Экспрессия CD44 на эндотелиальных клетках способствует процессам ангиогенеза и прогрессирования опухоли. Данный дифференцировочный антиген рассматривается в качестве маркера РСК при раке молочной железы, поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легкого, гепатоцеллюлярном и КРР [10]. Доказано, что после трансплантации CD44-позитивных злокачественных клеток КРР мышам с иммунодефицитом, развиваются опухоли, имеющие морфологические и фенотипические характеристики первичного новообразования [11].

Для более детальной фенотипической характеристики РСК метастатических лимфоузлов нами изучена экспрессия белковых молекул CD133, CD166, CD24 и CD184. Данные белки являются маркерами стволовых опухолевых клеток при разных видах рака и выполняют определенные функции, которые позволяют злокачественным клеткам пролиферировать, самообновляться и метастазировать. Нами установлено, что все РСК метастатических лимфатических узлов при КРР экспрессируют CD133 и 50,8% клеток экспрессируют CD166. Таким образом, белковая молекула CD133 является обязательным маркером стволовых опухолевых клеток КРР. Риччи-Витиани и соавт. [12] доказали способность CD133-позитивных клеток КРР давать начало опухолям у иммунодефицитных мышей после трансплантаций. CD133 (Проминин-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин пентаспана, который взаимодействует с холестерином. Данный белок является маркером гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников костного мозга. Впоследствии он был обнаружен в нормальных тканях человека и на стволовых клетках больных с опухолью головного мозга, гепатоцеллюлярной карциномой, аденокарциномой легких, предстательной железы,

толстого кишечника [13]. Повышенный уровень экспрессии CD133 имеет корреляционную связь с неблагоприятным прогнозом при КРР и резистентностью к химиотерапии [14].

Наибольший интерес представляют полученные нами данные, свидетельствующие о том, что все РСК в регионарных метастатических лимфоузлах экспрессируют CD184. Последний представляет собой хемокиновый рецептор СХС типа 4 (CXCR-4). Лигандом данного белка является стромальный фактор-1 (SDF-1, CXCL12), обладающий выраженной хемотаксической активностью в отношении лимфоцитов [15]. В здоровых тканях наблюдается очень низкая экспрессия CD184. Мы полагаем, что высокая экспрессия хемокинового рецептора на поверхности РСК является неблагоприятным фактором, который во многом способствует лимфогенному метастазированию КРР. Клетки аденокарциномы с высокой экспрессией CD184 становятся более инвазивными и способны проникать в регионарные лимфатические узлы благодаря градиенту CXCL12. Экспрессия CD184 на РСК при колоректальном раке это классический пример того, как злокачественные клетки используют нормальные физиологические процессы для своего функционирования. Наше предположение подтверждается литературными данными, свидетельствующими о том, что при высокой экспрессии данного хемокина наблюдаются метастазы опухоли и плохой прогноз для пациента [15]. В связи с этим данный белок может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической мишени в лечении злокачественных опухолей.

Таким образом, РСК в метастатических лимфоузлах больных КРР имеют фенотип: CD45⁻EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD184⁺. РСК следует рассматривать в качестве перспективных мишеней в стратегии иммунотерапии больных раком толстой кишки.

Заключение

В метастатически пораженных регионарных лимфатических узлах больных раком толстой кишки III стадии РСК, высокоэкспрессирующие молекулу адгезии EpCAM и дифференцировочный белок CD44, составляют 7,6% от клеток нелимфоидного происхождения. Хемокиновый рецептор СХС 4-го типа (CD184) так же, как и трансмембранный гликопротеин Проминин-1 (CD133), определяется на всех РСК метастатических лимфоузлов при КРР. Полученные нами данные о составе и фенотипической характеристике РСК в метастатически пораженных лимфатических узлах создают основу для разработки новых методов иммунотерапии КРР.

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

Источник финансирования: работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская

государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВВК, ВЛЦ, ППТ

Сбор и обработка материала – ВВК, ВЛЦ, ППТ

Статистическая обработка – ВВК

Написание текста – ВВК, ВЛЦ, ППТ

Редактирование – ВЛЦ

Литература / References

1. Siegel RL, Wagle NS, Cercak A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233–54. doi: 10.3322/caac.21772
2. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):22. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z
3. Das PK, Islam F, Lam AK. The roles of cancer stem cells and therapy resistance in colorectal carcinoma. *Cells.* 2020;9(6):1392. doi: 10.3390/cells9061392
4. Erisik D, Ozdil B, Acikgoz E, Asker Abdikan CS, Yesin TK, Aktug H. Differences and similarities between colorectal cancer cells and colorectal cancer stem cells: Molecular insights and implications. *ACS Omega.* 2023;8(33):30145–57. doi: 10.1021/acsomega.3c02681
5. Ma Y-S, Li W, Liu Y, Shi Y, Lin Q-L, Fu D. Targeting colorectal cancer stem cells as an effective treatment for colorectal cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment.* 2020;19:1533033819892261. doi: 10.1177/1533033819892261
6. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature.* 2007;445(7123):106–10. doi: 10.1038/nature05372
7. Qi Y, Zhou F, Geng Z, Ding B, Liu L. EpCAM is critical for tumor proliferation and oxaliplatin chemoresistance in EpCAM^{high}/CD44⁺ colorectal cancer stem cells. *Turk J Biochem.* 2022;47(5):620–5. doi: 10.1515/tjb-2021-0301
8. Gires O, Pan M, Schinke H, Canis M, Baeuerle PA. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: Where are we after 40 years? *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(3):969–87. doi: 10.1007/s10555-020-09898-3
9. Xiao D, Xiong M, Wang X, Lyu M, Sun H, Cui Y, Chen C, Jiang Z, Sun F. Regulation of the function and expression of EpCAM. *Biomedicines.* 2024;12(5):1129. doi: 10.3390/biomedicines12051129
10. Xu H, Niu M, Yuan X, Wu K, Liu A. CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9(1):36. doi: 10.1186/s40164-020-00192-0
11. Okuyama H, Nogami W, Sato Y, Yoshida H, Tona Y, Tanaka Y. Characterization of CD44-positive cancer stem-like cells in COLO 201 Cells. *Anticancer Res.* 2020;40(1):169–76. doi: 10.21873/anticancerres.13938
12. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature.* 2007;445(7123):111–5. doi: 10.1038/nature05384
13. Moreno-Londoño AP, Robles-Flores M. Functional roles of CD133: More than stemness associated factor regulated by the microenvironment. *Stem Cell Rev Rep.* 2024;20(1):25–51. doi: 10.1007/s12015-023-10647-6
14. Akbari M, Shomali N, Faraji A, Shanehbandi D, Asadi M, Mokhtarzadeh A, Shabani A, Baradaran B. CD133: An emerging prognostic factor and therapeutic target in colorectal cancer. *Cell Biol Int.* 2020;44(2):368–80. doi: 10.1002/cbin.11243
15. Yen JH, Chang CC, Hsu HJ, Yang CH, Mani H, Liou JW. C-X-C motif chemokine ligand 12–C-X-C chemokine receptor type 4 signaling axis in cancer and the development of chemotherapeutic molecules. *Tzu Chi Med J.* 2024;36(3):231–9. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_52_24

УДК 615.214.32

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-63-69



Поиск потенциальных анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа

О.Э. Лазарянц^{1,2}, В.Н. Федоров^{1,2}, А.А. Шетнев^{2,3}, А.В. Сапегин⁴, С.Ш. Сулейманов⁵¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия² Ярославский государственный педагогический университет, Ярославль, Россия³ Московский физико-технический институт, Московская область, Долгопрудный, Россия⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия⁵ Российско-японский медицинский центр, Хабаровск, Россия

Цель: поиск новых анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа. **Материалы и методы.** Материалами исследования являются 9 новых селективных ингибиторов карбоангидразы II типа (ИКА II) – производные сульфонамидов с лабораторными шифрами В1–3, В10–13, В18, В24. В данной работе использовали методики «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Подвешивание за хвост». Исследования проводили на двух видах животных: мыши и крысы. Статистическая обработка проводилась при помощи программы Microsoft Excel и «Биостатистика». **Результаты.** Соединение В24 в экспериментах и на крысах, и на мышах обладает анксиолитической и антидепрессивной активностью, а также повышает когнитивные функции животных. Потенциально анксиолитическим действием обладает соединение В10, В12 и В18, а антидепрессивной активностью – В13. **Заключение.** Результаты исследования показали, что новые препараты среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа обладают анксиолитической, антидепрессивной активностью и повышают когнитивные функции у животных.

Ключевые слова: ингибиторы карбоангидразы II типа, анксиолитики, транквилизаторы, поведенческие реакции

Поступила в редакцию: 13.11.2025. Получена после доработки: 10.12.2025. Принята к публикации: 18.12.2025

Для цитирования: Лазарянц О.Э., Федоров В.Н., Шетнев А.А., Сапегин А.В., Сулейманов С.Ш. Поиск потенциальных анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:63–69. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-63-69

Для корреспонденции: Сулейманов Салават Шейхович – д-р мед. наук, профессор, генеральный директор Российско-японского медицинского центра (680000, Хабаровск, ул. Комсомольская, 104); ORCID: 0000-0002-3176-2716; e-mail: suleymanov-sh@mail.ru

Research into novel anxiolytics among selective carbonic anhydrase II inhibitors

O.E. Lazariants^{1,2}, V.N. Fedorov^{1,2}, A.A. Shetnev^{2,3}, A.V. Sapegin⁴, S.Sh. Suleymanov⁵¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia² Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia³ Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia⁵ Russian-Japanese Medical Center, Khabarovsk, Russia

Objective. To identify new anxiolytics among selective carbonic anhydrase II inhibitors. **Materials and methods.** The study involved nine new selective carbonic anhydrase II (CAII) inhibitors, which are sulfonamide derivatives with laboratory codes B1–3, B10–13, B18, and B24. The open field, elevated plus maze, and tail suspension tests were used. Two types of animals were examined: mice and rats. Statistical processing was performed using Microsoft Excel and Biostatistics software. **Results.** Both in experiments on rats and mice, compound B24 exhibits anxiolytic and antidepressant activity, while also enhancing the cognitive functions of animals. Compounds B10, B12, and B18 potentially possess anxiolytic effects, while B13 exhibits antidepressant activity. **Conclusion.** The study results indicate that new drugs from selective carbonic anhydrase II inhibitors possess anxiolytic and antidepressant activity while improving cognitive functions in animals.

Keywords: carbonic anhydrase II inhibitors, anxiolytics, tranquilizers, behavioral responses

Received 13 November 2025; Revised 10 December 2025; Accepted 18 December 2025

For citation: Lazariants O.E., Fedorov V.N., Shetnev A.A., Sapegin A.V., Suleymanov S.Sh. Research into novel anxiolytics among selective carbonic anhydrase II inhibitors. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:63–69. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-63-69

Corresponding author: Salavat S. Suleymanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., General Director of Russian-Japanese Medical Center (104 Komsomolskaya str., Khabarovsk, 680000, Russia); ORCID: 0000-0002-3176-2716; e-mail: suleymanov-sh@mail.ru

Современный мир характеризуется высоким уровнем политических и военных конфликтов, дестабилизацией экономической обстановки и ухудшением уровня жизни людей, повышением экстремистской деятельности и преступности, наличием пандемии (например, COVID-19 в 2020 г.), повлекшей за собой карантинные мероприятия, – все это отражается на психологическом здоровье людей, вызывая резкое повышение психоэмоциональных расстройств в большинстве стран мира [1, 2]. Наиболее частыми психоэмоциональными расстройствами являются тревожные расстройства. Сама по себе тревога – это ответная реакция организма, возникающая на угрозы, поступающие из окружающей среды [3]. Однако тревога может проявляться чрезмерно, переходя из физиологической в патологическую, которая и лежит в основе развития тревожных расстройств. По данным ВОЗ, именно тревожные расстройства могут стать одной из причин инвалидности [4].

Эпидемиология тревожных расстройств (ТР) обширна: около 4% населения Земли (около 300 млн человек) страдают клинически выраженной тревогой. При этом только в России выявлено 4,9 млн человек, страдающих тревожными расстройствами, причем примерно треть из них страдает тревожно-депрессивным расстройством [5].

В настоящее время в мире и в нашей стране одним из распространенных тревожных расстройств является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [6].

Существуют два основных метода лечения ТР – психо- и фармакотерапия, причем второй метод является и наиболее простым в применении и наиболее экономически выгодным. Селективным методом лечения тревожных расстройств являются транквилизаторы, так как все они обладают клинически выраженным анксиолитическим эффектом. Основной терапевтической группой являются бензодиазепиновые транквилизаторы. Однако, несмотря на наличие выраженного анксиолитического и вегетостабилизирующего эффекта, прием бензодиазепиновых транквилизаторов

имеет многочисленные побочные эффекты [7, 8]. Это снижение когнитивных функций (внимания, памяти, интеллекта), появление миорелаксации и сонливости, половые дисфункции, наличие синдрома отмены и появление зависимости. Возможно проявление антеградной амнезии у людей пожилого возраста.

Поскольку механизм формирования основных групп побочных эффектов при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов связан со сверхактивацией ГАМК-системы, то важен поиск анксиолитиков с иным механизмом анксиолитического действия [9].

Цель исследования: поиск новых анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа.

Материалы и методы

Материалами исследования являются 9 новых селективных ингибиторов карбоангидразы II типа (ИКАИ) – производные сульфонамидов с лабораторными шифрами В1–3, В10–13, В18, В24. Сотрудниками отдела химической разработки ЦТФТ им. М.В. Дорогова нам были предоставлены данные об селективности исследуемых веществ относительно некоторых изоформ карбоангидразы (табл. 1).

Всего в экспериментах были использованы 181 мышь линии ICR (CD-1) массой 30–40 г и 119 крыс линии Wistar массой 210–350 г. (питомник ООО «СТЕ-ЗАР»). Животные были распределены на две группы: контроль и опыт, по 6 особей для крыс и по 10 особей для мышей. В качестве контроля во всех видах опытов использовался натрия хлорид – СОЛОФарм 0,9%. Животные содержались при температуре 22 ± 2 °С, влажности $55 \pm 5\%$ и 12/12-часовом световом цикле, со свободным доступом к пище и воде. Исследование на животных одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 69 от 13.09.2024 г. Поведенческие реакции (анксиолитическую, антидепрессивную, локомоторную,

Таблица 1

Показатели активности синтезированных молекул ИКА

Вещество	Хемотип	K_i (nM)			
		CA I	CA II	CA IX	CA XII
V1	Оксазепинсульфаниламиды	2935,7	0,59	6,0	238,1
V2		643,9	0,71	3,3	260,3
V3		7963,2	28,3	4,2	27,2
V24		2935,7	0,59	6,0	238,1
V10	Бензолсульфонамиды	88,2	0,44	0,60	88,5
V11		72,3	0,23	0,32	50,6
V12		37,9	0,48	0,53	8,6
V13		88,2	0,44	0,60	8,5
V18		96,3	0,05	23,1	8,5

Примечание: K_i – константа ингибирования представляет собой среднее арифметическое трех различных значений путем применения нелинейных методов наименьших квадратов.

когнитивную активность и эмоциональную реактивность) исследовали на моделях при помощи методик «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Подвешивание за хвост». Установки для изучения поведенческих реакций были приобретены у ООО «НПК Открытая Наука». Соединения вводили внутрибрюшинно за 30 минут до эксперимента в дозе 10 мг/кг.

Методика «Открытое поле» позволяет выявить действие препарата на ориентировочную, двигательную, исследовательскую активность; используется и для выявления анксиолитического действия препаратов (проявляется в устранении страхов у грызунов, что увеличивает их двигательную активность). Наблюдение за животными проводилось 5 минут. Регистрировали следующие параметры: горизонтальную активность (количество секторов, пересеченных животным), вертикальную активность (количество подъемов на задние лапы с опорой на стенку или без нее), исследовательскую активность (количество заглядываний в «норки»), эмоционально-поведенческую активность – груминг (количество облизывания лап и чистка передней части морды и тела) и эмоциональную реактивность (количество экскрементов).

Методика «Приподнятый крестообразный лабиринт» основана на естественном избегании открытых и светлых участков, а также боязни падений с высоты у грызунов. Данный метод позволяет выявить анксиолитическое действие препарата, которое проявляется в виде увеличения числа заходов, свешиваний и времени нахождения в открытых рукавах лабиринта. Количество заходов в рукава используется как показатель общей моторной активности. В течение 5 минут регистрировались следующие параметры: время пребывания в рукавах, количество стоек в открытых и закрытых рукавах и количество свешиваний в открытых рукавах [10].

Методику «Подвешивание за хвост» используют для выявления действия антидепрессантов. В этом тесте фиксируют время иммобилизации и активности

у мышей, которые подвергаются кратковременному неизбежному стрессу. Общее время тестирования составляет 6 минут для каждой мыши. За период тестирования отмечают начало иммобилизации, ее продолжительность и время активности животного, которое делает попытки побега. Маятникообразные движения висящей мыши не засчитываются как время активности [11].

Полученные результаты подвергались статистической обработке при помощи программы БИОСТАТИСТИКА. Количество определений каждого показателя в различных опытах составляло 6–10. Для межгрупповых сравнений использовался критерий *t* Стьюдента (при наличии нормального распределения) и непараметрический критерий Уилкоксона (при его отсутствии), для множественных сравнений использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность внутригрупповых различий определялась по парному критерию *t* Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исследования «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» проходили на двух видах животных: мыши и крысы. Сопоставление результатов, полученных у мышей и крыс, позволяет более объективно оценить фармакологическую активность изучаемых препаратов.

Анализ полученных данных у мышей (табл. 2) показал, что препараты В1, В2 и В3 достоверно снижали локомоторную активность животных. Вещество В1 снижало локомоторную активность на 55,6%, В2 – на 66,1% и В3 – на 44,8%. Вертикальная активность снижалась более существенно: В1 – на 94,8%, В2 – на 99,2% и В3 – на 76,2%. Также при введении В2 снижалась исследовательская активность почти в 2 раза, а использование В3 повышало эмоциональную реактивность в 3,4 раза. Также следует отметить достоверное повышение исследовательской активности на 63,3 и 55,0% при

Таблица 2

Влияние исследуемых веществ на показатели «Открытое поле» у мышей ($M \pm m$)

Вещество	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Короткий груминг	Длительный груминг	Исследовательская	Дефекация
Контроль	104,2 ± 15,4	25,2 ± 7,1	1,9 ± 0,6	0,9 ± 0,3	6,0 ± 1,0	0,5 ± 0,2
В1	46,3 ± 7,2*	1,3 ± 0,6*	2,2 ± 0,6	1,2 ± 0,4	5,8 ± 1,1	1,0 ± 0,5
В2	35,3 ± 7,0*	0,2 ± 0,2*	0,8 ± 0,3	1,3 ± 0,6	3,3 ± 0,9*	0,7 ± 0,3
В3	57,5 ± 13,3*	6,0 ± 1,7*	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,3	5,3 ± 1,1	1,7 ± 0,3*
В10	114,2 ± 12,4	22,0 ± 5,0	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,5	9,3 ± 0,9*	0,3 ± 0,2
В11	118,0 ± 8,0	31,2 ± 5,1	1,6 ± 0,4	0,6 ± 0,3	8,0 ± 2,3	0,6 ± 0,4
В12	138,3 ± 18,8	27,7 ± 7,1	2,5 ± 0,5	0,8 ± 0,2	6,0 ± 1,2	0,7 ± 0,3
В13	136,1 ± 12,0	25,4 ± 5,6	1,9 ± 0,4	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,1	1,0 ± 0,4
В18	141,5 ± 13,9	33,2 ± 6,1	3,2 ± 0,6	0,3 ± 0,2	9,8 ± 1,5*	1,2 ± 0,3
В24	107,7 ± 11,1	13,5 ± 2,9	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,4	8,5 ± 1,2	1,7 ± 0,4*

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

введении В 18 и В10 соответственно. Также при использовании В24 имело место повышение эмоциональной реактивности. Тенденцией к увеличению горизонтальной активности обладали В12 и В13, а при введении В18 наблюдалась тенденция к увеличению и вертикальной и горизонтальной активности. В11 и В24 имели тенденцию к увеличению исследовательской активности.

У крыс при использовании теста «Открытое поле» (табл. 3) имело место достоверное повышение локомоторной активности на фоне введения В12 и В24 (увеличение горизонтальной активности в 2 и 1,8 раза), причем В24 способствовал повышению и горизонтальной активности в 2,5 раза. Короткий груминг (антистрессорное поведение) при использовании В3 и В24 возрастал в 1,9 и в 2,5 раза; исследовательскую активность (когнитивные функции) повышали В1 (+79,1%) и В24 (+109,3%).

Следующей методикой определения анксиолитической активности исследуемых препаратов у животных был «Крестообразный лабиринт», наиболее важными параметрами которой являются время пребывания

в открытых рукавах лабиринта и количество стоек там же, а также количество свешиваний.

Анализ таблицы 4 показал, что введение В24 мышам достоверно в 3 раза повышало продолжительность пребывания мышей в открытых рукавах и в 9,5 раз достоверно увеличивало количество свешиваний по отношению к контролю; количество стоек в открытых рукавах лабиринта также увеличивалось в 7,5 раза, но имело характер тенденции. Время пребывания в открытых рукавах достоверно в 1,4 раза повышало соединение В10. В остальных случаях наблюдалась лишь тенденция к положительным результатам: В2 – продолжительность пребывания в открытых рукавах и количеством свешиваний; В3 и В10 – количество свешиваний.

Анализ данных таблицы 5 показал, что у крыс значимой анксиолитической активности обладает В24, которое в 3,5 раза повышает продолжительность нахождения в открытых рукавах и в 6,5 раза – количество свешиваний; имеет место тенденция (2,4 раза) к повышению стоек в открытых рукавах. Значимой анксиолитической активностью обладает также В1, который почти в 4 раза повышает время нахождения

Таблица 3

Влияние исследуемых веществ на показатели «Открытое поле» у крыс ($M \pm m$)

Вещество	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Короткий груминг	Длительный груминг	Исследовательская	Дефекация
Контроль	31,6 ± 2,6	10,1 ± 1,2	1,7 ± 0,3	0,6 ± 0,2	4,3 ± 0,9	1,1 ± 0,3
В1	32,3 ± 3,7	8,5 ± 1,5	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,2	7,7 ± 0,7*	0,5 ± 0,3
В2	39,7 ± 7,5	12,2 ± 1,6	1,5 ± 0,6	1,2 ± 0,6	6,8 ± 1,7	0,7 ± 0,3
В3	29,2 ± 2,0	12,2 ± 3,1	3,2 ± 0,6*	1,0 ± 0,4	2,5 ± 0,6	0,7 ± 0,2
В10	35,8 ± 7,4	12,0 ± 4,1	2,5 ± 0,9	0,3 ± 0,2	2,0 ± 1,0	0,8 ± 0,5
В11	33,8 ± 9,0	9,3 ± 2,3	1,7 ± 0,6	0,5 ± 0,2	4,3 ± 1,2	0,8 ± 0,4
В12	63,2 ± 13,0*	15,0 ± 3,0	1,0 ± 0,6	0,4 ± 0,3	6,0 ± 2,3	1,2 ± 0,6
В13	40,0 ± 9,4	11,0 ± 3,6	1,2 ± 0,4	0,0*	3,5 ± 0,8	1,3 ± 0,3
В18	36,0 ± 8,2	9,0 ± 3,1	1,8 ± 0,7	0,4 ± 0,3	3,8 ± 2,2	0,6 ± 0,4
В24	58,2 ± 3,3*	24,8 ± 4,9*	5,3 ± 1,5*	1,0 ± 0,5	9,0 ± 2,1*	1,0 ± 0,5

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

Таблица 4

Влияние исследуемых веществ на показатели «Приподнятый крестообразный лабиринт» у мышей ($M \pm m$)

Вещество	Время пребывания в открытых	Время пребывания в закрытых	Стойки в открытых	Стойки в закрытых	Кол-во свешиваний
Контроль	16,0 ± 5,8	284,0 ± 5,8	0,2 ± 0,2	5,4 ± 2,1	0,6 ± 0,4
В1	10,3 ± 9,0	289,7 ± 9,0	0,0	9,0 ± 1,5	0,2 ± 0,2
В2	80,7 ± 31,6	219,8 ± 31,6	0,0	5,3 ± 1,5	2,3 ± 1,0
В3	23,8 ± 12,5	276,2 ± 16,5	0,3 ± 0,2	5,7 ± 1,5	2,5 ± 1,2
В10	38,6 ± 8,6*	291,4 ± 8,6*	0,4 ± 0,3	6,4 ± 1,9	1,9 ± 0,8
В11	8,6 ± 7,6	261,4 ± 7,6	0,4 ± 0,3	4,4 ± 0,9	1,0 ± 1,0
В12	16,7 ± 5,5	283,3 ± 5,5	0,5 ± 0,3	6,8 ± 2,5	0,5 ± 0,3
В13	21,3 ± 6,6	278,7 ± 6,6	0,3 ± 0,3	6,3 ± 1,7	0,8 ± 0,4
В18	14,6 ± 8,1	285,4 ± 8,1	0,4 ± 0,3	5,5 ± 0,9	1,0 ± 1,0
В24	48,3 ± 13,2*	251,7 ± 13,2*	1,5 ± 0,7	16,5 ± 2,1*	5,7 ± 1,5*

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

Таблица 5

Влияние исследуемых веществ на показатели «Приподнятый крестообразный лабиринт» у крыс ($M \pm m$)

Вещество	Время пребывания в открытых	Время пребывания в закрытых	Стойки в открытых	Стойки в закрытых	Кол-во свешиваний
Контроль	13,8 ± 6,4	286,2 ± 6,4	0,5 ± 0,3	14,1 ± 1,7	0,8 ± 0,3
V1	53,7 ± 14,6*	246,3 ± 14,6*	0,7 ± 0,7	12,8 ± 2,0	6,0 ± 1,9*
V2	41,2 ± 14,9	258,8 ± 14,9	0,7 ± 0,7	12,8 ± 1,7	3,2 ± 1,9
V3	15,8 ± 12,4	284,2 ± 12,4	0,8 ± 0,7	13,8 ± 2,1	2,2 ± 1,4
V10	32,0 ± 16,8	264,7 ± 16,8	0,5 ± 0,3	16,8 ± 3,4	2,8 ± 1,4
V11	8,0 ± 8,0	292,0 ± 8,0	0,0	14,5 ± 1,4	0,8 ± 0,8
V12	22,4 ± 22,4	277,6 ± 22,4	0,2 ± 0,2	20,4 ± 2,9	1,8 ± 1,0
V13	29,5 ± 20,8	270,5 ± 20,8	0,3 ± 0,3	12,2 ± 1,5	2,5 ± 1,5
V18	11,2 ± 7,8	288,8 ± 7,8	0,2 ± 0,2	13,6 ± 2,6	0,6 ± 0,4
V24	48,8 ± 11,6*	251,2 ± 11,6*	1,2 ± 0,4	14,5 ± 1,5	5,2 ± 1,6*

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

в открытых рукавах и в 7,5 – количество свешиваний. При введении V2 и V10 имеет место тенденция к продолжительности нахождения в открытых рукавах и количеству свешиваний.

Тест «Подвешивание за хвост» позволяет предположить у изучаемых веществ антидепрессивное действие. Из таблицы 6 видно, что латентный период иммобилизации достоверно повышает в 2,1 раза соединение V13. У соединений V12, V11 и V24 имеет место тенденция на 60–80% к увеличению данного показателя. Общее время иммобилизации достоверно снижает только V24 (на 56,4%), а соединение V18, наоборот, удлиняет продолжительность иммобилизации на 82,8%. Аналогично предыдущему показателю, только V24 повышает общее время активности на 20,5%. В то же время V18 его снижает на 30,3%.

Обсуждение полученных данных

Как известно, карбоангидраза прежде всего катализирует синтез и распад угольной кислоты, являясь

важным фактором регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме. Всего у человека описано 15 изоформ фермента, из которых карбоангидраза II типа (КА II) наиболее широко распространена в головном мозге. У человека она экспрессируется в олигодендроцитах, миелинизированных трактах, астроцитах и миелиновых оболочках мозга [12]. Имеются литературные данные, что в экспериментах на животных ингибиторы КА II обладают клинически значимым анксиолитическим эффектом, способствуя нормализации у них поведенческих реакций при тяжелом эмоциональном стрессе. Таким образом, эти данные указывают, что селективные ингибиторы КА II могут быть перспективными соединениями для разработки нового класса транквилизаторов, имеющих иной механизм действия и более благоприятный профиль безопасности, чем бензодиазепиновые транквилизаторы.

Поскольку у крыс и мышей существует межвидовая разница в однотипных поведенческих реакциях, то для более объективной оценки полученных данных

Таблица 6

Влияние исследуемых веществ на показатели «Подвешивание за хвост» у мышей ($M \pm m$)

Вещество	Начало иммобилизации	Общее время иммобилизации	Общее время активности
Контроль	27,0 ± 4,4	96,3 ± 8,4	263,8 ± 8,4
V1	34,5 ± 7,1	104,3 ± 14,1	268,3 ± 10,7
V2	22,0 ± 3,7	95,0 ± 19,7	265,0 ± 19,7
V3	29,5 ± 6,9	118,8 ± 13,6	241,3 ± 13,6
V10	39,0 ± 7,1	84,3 ± 17,7	275,8 ± 17,7
V11	49,2 ± 13,1	81,8 ± 19,0	278,17 ± 19,0
V12	45,5 ± 15,3	90,0 ± 29,0	270,0 ± 29,0
V13	57,8 ± 7,1*	85,8 ± 18,0	274,3 ± 18,0
V18	25,0 ± 9,9	176,0 ± 12,6*	184,0 ± 12,6*
V24	45,0 ± 7,8	42,0 ± 7,9*	318,0 ± 7,9*

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

эксперименты проводились на обоих видах лабораторных животных.

Методика «Открытое поле» – одна из наиболее распространенных при изучении поведения у животных. В наших экспериментах, прежде всего, она показала, что имели место существенные различия в полученных результатах у мышей и крыс. Так, у крыс, в отличие от мышей, не наблюдалось угнетающего действия (выраженное снижение локомоторной активности и исследовательского поведения) при введении веществ В1, В2 и В3. Более того, у веществ В12 и В24 (в отличие от мышей) достоверно повышалась локомоторная активность. Снижение локомоторной активности можно трактовать как повышение уровня тревожности у животных [13]. В то же время ее активация является проявлением адаптивного поведения животных в условиях незнакомой обстановки (аналог анксиолитического действия). Повышение короткого груминга крыс на фоне применения В3 и у В24 является выражением антистрессового поведения. И если у мышей повышение исследовательской активности при введении В24 имело вид тенденции, то у крыс были получены достоверные результаты.

На основании полученных результатов на обоих видах животных можно сделать заключение, что в методике «Открытое поле» В24 обладает наибольшей анксиолитической активностью среди изученных препаратов и одновременно способно повышать когнитивные функции. За ним следует соединение В12 (достоверное повышение локомоторной активности и тенденция к повешению исследовательской активности у крыс) и В18 (тенденция локомоторной активности и достоверное повышение исследовательской активности у мышей). Соединения В1, В2 и В3 на мышах обладали анксиогенной активностью, причем на фоне введения В2 достоверно снижалась исследовательская активность и имела место тенденция к снижению короткого груминга.

Крестообразный лабиринт является основной методикой выявления анксиолитического действия. Сопоставляя данные, полученные у мышей и крыс, можно отметить, что выраженной анксиолитической активностью и в том, и в другом случае обладает только В24 [14]. Далее по убывающей активности следует В10, который достоверно увеличивает время пребывания в открытых рукавах у мышей и в виде тенденции – у крыс. Также данное соединение и у крыс, и у мышей в виде тенденции повышает количество свешиваний. В1 только у крыс достоверно повышает время пребывания в открытой части лабиринта и количество свешиваний. В2 в виде тенденции и у крыс, и у мышей повышает время пребывания в открытых рукавах и количество свешиваний.

Исследование антидепрессивной активности у селективных ингибиторов КА показало, что ее наличие можно предположить только у соединения В24 и нельзя исключить его наличия у соединения В13. В то же

время соединение В18 усугубляет депрессивное состояние у животных.

Обобщая полученные данные, то можно составить следующий ряд анксиолитической активности у исследуемых веществ: В24 (+антидепрессивный эффект) >> В10 ≥ В12 > В18 (вероятность усиления депрессии).

Заключение

В данных экспериментах выявлено, что соединение В24 и на крысах, и на мышах обладает анксиолитической и антидепрессивной активностью, а также повышает когнитивные функции животных. Также потенциально анксиолитическим действием обладает соединение В10, В12 и В18, а антидепрессивной активностью – В13.

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

Источник финансирования: научное исследование выполнено за счет гранта в форме субсидий (соглашение № 25НП/2024).

Участие авторов:

Проведение эксперимента, первичный анализ полученных данных – ЛОЭ

Разработка концепции и дизайна исследования – ФВН
Анализ литературы и оформление списка литературы, написание введения – ШАА

Синтез исследуемых соединений – САВ

Работа с рукописью и проверка критически важного интеллектуального содержания – ССШ

Литература / References

- Zhao H, Zhou M, Liu Y, Jiang J, Wang Y. Recent advances in anxiety disorders: Focus on animal models and pathological mechanisms. *Animal Model Exp Med*. 2023;6(6):559–72. doi: 10.1002/ame2.12360
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700–12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
- Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021;397(10277):914–27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7
- Ly C, Greb AC, Cameron LP, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, Burbach KF, Soltanzadeh Zarandi S, Sood A, Paddy MR, Duim WC, Dennis MY, McAllister AK, Ori-McKenney KM, Gray JA, Olson DE. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep*. 2018;23(11):3170–82. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022
- Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahbab AA. Epidemiology of anxiety disorders: Global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry*. 2023;30(1):44. doi: 10.1186/s43045-023-00315-3
- Léonard C, Charriau-Perret A, Debaty G, Belle L, Ricard C, Sanchez C, Dupré PM, Panoff G, Bougerol T, Viglino D, Blancher M; Northern French-Alps Emergency Network (“RENAU”). Survivors of avalanche accidents: posttraumatic stress disorder symptoms and quality of life: A multicentre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021;29(1):96. doi:10.1186/s13049-021-00912-3
- Ren L, Fan Y, Wu W, Qian Y, He M, Li X, Wang Y, Yang Y, Wen X, Zhang R, Li C, Chen X, Hu J. Anxiety disorders:

- Treatments, models, and circuitry mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2024;983:176994. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176994
8. Capiou A, Huys L, van Poelgeest E, van der Velde N, Petrovic M, Somers A; EuGMS Task, Finish Group on FRIDs. Therapeutic dilemmas with benzodiazepines and Z-drugs: Insomnia and anxiety disorders versus increased fall risk: A clinical review. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):697–708. doi: 10.1007/s41999-022-00731-4
 9. Goldschen-Ohm MP. Benzodiazepine modulation of GABAA receptors: A mechanistic perspective. *Biomolecules.* 2022;12(12):1784. doi: 10.3390/biom12121784A
 10. Knight P, Chellian R, Wilson R, Behnood-Rod A, Panunzio S, Bruijnzeel AW. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;204:173168. doi: 10.1016/j.pbb.2021.173168
 11. Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The tail suspension test. *J Vis Exp.* 2012;(59):e3769. doi: 10.3791/3769
 12. Supuran CT. Coumarin carbonic anhydrase inhibitors from natural sources. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020;35(1):1462–70. doi: 10.1080/14756366.2020.1788009
 13. Mehrhoff EA, Booher WC, Hutchinson J, Schumacher G, Borski C, Lowry CA, Hoeffler CA, Ehringer MA. Diazepam effects on anxiety-related defensive behavior of male and female high and low open-field activity inbred mouse strains. *Physiol Behav.* 2023;271:114343. doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114343
 14. Pentkowski NS, Rogge-Obando KK, Donaldson TN, Bouquin SJ, Clark BJ. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;127:647–58. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.005

УДК 615.326:615.038

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-70-74



К вопросу об острой токсичности графта волластонит/гидроксиапатит

А.А. Пасечник¹, В.И. Апанасевич¹, Е.К. Папынов³, О.О. Шичалин³, О.А. Аргишев²,
К.В. Стегний², В.И. Невожай¹, Е.П. Костив¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Цель: исследование биохимических и гематологических показателей лабораторных животных на имплантацию керамики волластонит/гидроксиапатит (волластонит/ГАП), полученной методом темплатного синтеза в эксперименте. **Материалы и методы.** Используемый в эксперименте биокомпозит волластонит/ГАП был получен методом искрового плазменно-реактивного спекания. В качестве модели для исследования острой токсичности на животных нами были использованы 5 самок кроликов породы Новозеландский белый весом от двух с половиной до трех килограммов. Под широчайшие мышцы спины подопытных животных имплантировался волластонит/ГАП. Оценка биохимических и гематологических параметров проводилась после забора крови до имплантации (контроль) и на пятые сутки после имплантации. Выполнялись исследования клинического и биохимического анализов крови. **Результат:** у животных основные гематологические и биохимические показатели крови находились в пределах нормы, хотя отмечался ряд незначительных изменений в пределах референсных значений показателя. Отмечалось снижение общего белка крови до $50,8 \pm 1,64$ г/л и альбумина до $34,44 \pm 1,30$ ммол/л, что может быть объяснено самим фактом хирургического вмешательства. **Заключение.** Основные гематологические и биохимические показатели крови, полученные в эксперименте, находились в пределах нормы. Таким образом, имплантаты, изготовленные из биокомпозита волластонит/ГАП, не обладают острой токсичностью и в перспективе могут быть использованы для маркировки краев послеоперационной раны.

Ключевые слова: волластонит/гидроксиапатит, имплантация, биокерамика, биохимические изменения крови, гематологические изменения крови, острая токсичность

Поступила в редакцию: 08.07.2025. Получена после доработки: 24.07.2025. Принята к публикации: 14.11.2025

Для цитирования: Пасечник А.А., Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Шичалин О.О., Аргишев О.А., Стегний К.В., Невожай В.И., Костив Е.П. К вопросу об острой токсичности графта волластонит/гидроксиапатит. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-70-74

Для корреспонденции: Пасечник Андрей Александрович – аспирант института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0006-4245-7334; тел.: 8 (966) 293-95-52; e-mail: pasechnik1976@gmail.com

On the issue of acute toxicity of wollastonite/HAP graft

А.А. Pasechnik¹, V.I. Apanasevich¹, E.K. Papynov³, O.O. Shichalin³, O.A. Argishev²,
K.V. Stegnyy², V.I. Nevozhay¹, E.P. Kostiv¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Primorsky Regional Oncology Center, Vladivostok, Russia

³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Aim. To evaluate the biochemical and hematological blood parameters of laboratory animals in response to the implantation of wollastonite/hydroxyapatite (wollastonite/HAP) ceramics produced by template synthesis. **Materials and methods.** The wollastonite/HAP biocomposite used in the experiment was obtained by spark plasma sintering. Five female New Zealand White rabbits weighing between two and a half and three kilograms were selected as a model for studying acute toxicity in animals. Wollastonite/HAP was implanted under the latissimus dorsi muscles of the test animals. Biochemical and hematological parameters were assessed after blood sampling prior to implantation (control) and on the fifth day after implantation. **Results.** In animals, the main hematological and biochemical blood parameters were within normal limits, although a number of minor changes within the reference values of the indicator were noted. There was a decrease in total blood protein to 50.8 ± 1.64 g/L and albumin to 34.44 ± 1.30 mmol/L, possibly due to the fact of the surgical intervention. **Conclusion:** The data obtained on hematological and biochemical blood parameters suggest that implants produced from the wollastonite/HAP biocomposite do not exhibit acute toxicity. They therefore appear to be suitable for use in marking the edges of postoperative wounds.

Keywords: wollastonite/hydroxyapatite, implantation, bioceramics, blood biochemistry, blood hematology, acute toxicity

Received 8 July 2025; Revised 24 July 2025; Accepted 14 November 2025

For citation: Pasechnik A.A., Apanasevich V.I., Papynov E.K., Shichalin O.O., Argishev O.A., Stegnyy K.V., Nevozhay V.I., Kostiv E.P. On the issue of acute toxicity of wollastonite/HAP graft. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:70–74. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-70-74

Corresponding author: Andrey A. Pasechnik, postgraduate student of the Institute of Surgery, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0006-4245-7334; tel.: 8 (966) 293-95-52, e-mail: pasechnik1976@gmail.com

Керамика в современной медицине незаменима в ряде направлений: пластическое восполнение объема костной ткани [1], стоматологии [2], челюстно-лицевой хирургии [3], остеоинтеграция металлических имплантов [4]. Так как биокерамика обладает рентгенконтрастностью, то одним из перспективных направлений может стать использование ее в качестве имплантируемого материала во время операции для последующей визуализации границ послеоперационной раны, что имеет принципиальную важность при планировании послеоперационной лучевой терапии [5]. Широкий аспект использования керамики для различных целей создал предпосылки для синтеза различных типов максимально биологически совместимых керамик с минимальной токсичностью.

Одним из представителей таких соединений являются керамики на основе гидроксиапатита (ГАП). С помощью технологии темплатного синтеза в лаборатории ядерных технологий ИНТиПМ ДВФУ был получен биокерамический композит волластонит/ГАП, обладающий биосовместимыми и рентгенконтрастными свойствами. Темплатный синтез имеет преимущество перед остальными методами получения биокерамики, поскольку позволяет получить материалы с регулируемой плотностью, пористостью и заданным химическим составом. В доступной литературе нами не найдено данных об исследовании токсичности биокерамики волластонит/ГАП, полученной методом темплатного синтеза.

Цель данной работы: исследование биохимических и гематологических показателей лабораторных животных на имплантацию керамики волластонит/гидроксиапатит (волластонит/ГАП), полученной методом темплатного синтеза в эксперименте.

Материалы и методы

Объект исследования. Нами были изучены гематологические и биохимические изменения у лабораторных животных после имплантации графта волластонит/ГАП (размер частиц от 200 до 1000 мкм). Порошок (графт) волластонита с гидроксиапатитом, предполагаемый для введения в полость операционной раны для маркировки краев, был получен с применением метода искрового плазменно-реактивного спекания. Метод основан на электроимпульсном спекании порошка $\text{Ca}_3(\text{Si}_3\text{O}_9)$ в смеси с реакционно-способными компонентами (CaO и CaHPO_4 ГАП). Спекание проводили на установке SPS-515S фирмы «Dr.Sinter*LAB™» (Япония) при температуре 1000 °С и скорости нагрева 100 °С/мин, времени выдержки 5 мин, приложенном давлении 22,3 МПа. В качестве исходных реагентов использовали коммерческие порошки CaHPO_4 и CaO (Sigma-Aldrich, чистота 99,98%) с размером частиц 5 и 7 мкм [6, 7].

Согласно ГОСТу ISO 10993-11 в качестве модели для исследования острой токсичности на животных нами были использованы кролики самки породы Новозеландский белый в количестве пять штук весом от двух с половиной до трех килограммов. В качестве контроля использовались показатели этих же животных, взятые до начала эксперимента. Проведение исследования одобрено Междисциплинарным комитетом по этике: протокол № 4 от 18 декабря 2023 г. При проведении эксперимента в мышцы спины (область широчайшей мышцы) под наркозом из комбинации препаратов Альфаксалон 6 мг/кг, дексмететомидин 0,2 мг/кг и буторфанол 0,3 мг/кг пяти подопытным животным после рассечения кожи в сформированные мышечные карманы имплантировались 10 имплантов

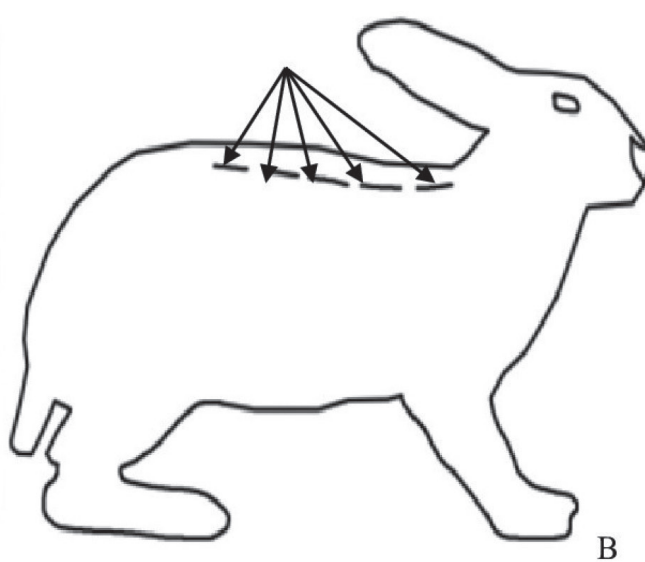
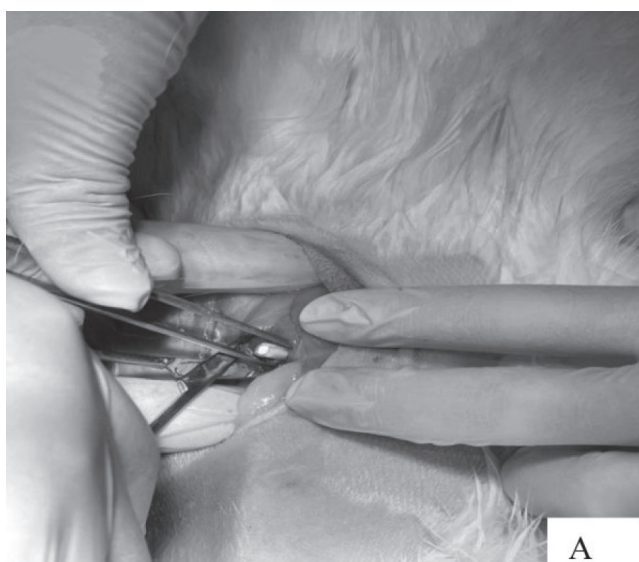


Рис. А – размещение имплантата в межмышечном пространстве. В – схема расположения имплантатов в животном (указаны стрелками).

(рисунок А) по одному имплантату (полиэтиленовая трубка диаметром 3 мм длиной 10 мм, заполненная волластонит/ГАП керамикой) в каждый карман справа и слева (рисунок В). Рана была ушита послойно. Имплантация была выполнена в соответствии с ГОСТ ISO 10993-6-2011 В.6.

Проводилось исследование клинических и биохимических показателей крови до эксперимента и на 5-е сутки после имплантации. Исследования крови проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Abacus Junior Vet фирмы Diatron Group, Венгрия. Были исследованы показатели: клинический анализ крови (подсчет лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитарная формула), биохимический состав крови (билирубин, щелочная фосфатаза, AST, ALT) и электролитный состав крови (уровень фосфора, магния, калия, кальция, натрия) согласно ГОСТ ISO 10993-6-2011 В.6.

По истечении пяти суток животные были выведены из эксперимента в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS 123) путем передозировки комбинации препаратов Альфаксалон 12 мг/кг, дексмететомидин 0,5 мг/кг и буторфанол 0,6 мг/кг.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программы «Медицинская статистика». Все значения представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). С помощью *t*-критерия Стьюдента и Ньюмана – Кейлса были подвергнуты анализу данные по группам для множественных сравнений со степенью доверительной вероятности 95% и выше

($p < 0,05$) с целью выявления различий между опытными и контрольными группами данных.

Результаты исследования

Забор крови у животных производился до эксперимента и на 5-е сутки после имплантации биокерамики волластонит/ГАП. Результаты исследования биохимических и гематологических показателей исследований крови размещены в таблицах 1 и 2. Как видно из таблицы 1, у животных основные показатели биохимии крови находились в пределах нормы. Из группы исследований выделяются следующие показатели: снижение общего белка крови $50,8 \pm 1,64$ г/л при нижней границе нормы 66 г/л и альбумина $34,44 \pm 1,30$ mmol/L при нижней границе нормы 34 mmol/L, что может быть объяснено самим фактом хирургического вмешательства. На верхней границе нормы находился уровень кальция $2,79 \pm 0,09$ при верхней границе нормы 2,8 ммоль/л, однако эти различия статистически не значимы.

Как видно из таблицы 2, у животных основные показатели клинических исследований крови на пятые сутки после имплантации находились в пределах нормы. Из группы исследований выделяется снижение уровня гемоглобина с $123 \pm 6,62$ до $117,4 \pm 6,09$ г/л при нижней границе нормы 115 г/л.

Обсуждение результатов

Как видно из таблицы 1, у животных основные гематологические показатели крови находились в пределах нормы, хотя отмечался ряд незначительных

Таблица 1

Результаты исследования биохимических показателей крови до имплантации и на 5-е сутки после имплантации графта волластонит/ГАП

№	Исследуемый параметр	До имплантации $M \pm m$	5-е сутки после имплантации $M \pm m$	Референсное значение	Значение критерия Стьюдента
1	Глюкоза, Mmol/L	$4,62 \pm 0,32$	$5,84 \pm 0,54$	3,6–6,4	1,94**
2	Кальций, Mmol/L	$2,64 \pm 0,08$	$2,79 \pm 0,09$	2,40–2,80	1,25**
3	Белок, G/L	$58,2 \pm 1,56$	$50,8 \pm 1,64$	66–83	3,27*
4	ALT, U/L	$42,6 \pm 3,07$	$40,20 \pm 3,31$	0–45	0,53**
5	Общий билирубин, Mmol/L	$5,40 \pm 0,17$	$5,65 \pm 0,15$	5,1–19,0	0,44**
6	Мочевина, Mmol/L	$7,02 \pm 0,61$	$6,68 \pm 0,53$	2,8–7,2	0,42**
7	Креатин, Mmol/L	$64,60 \pm 1,35$	$79,2 \pm 7,88$	44–115	1,83**
8	Холестерин, Mmol/L	$1,72 \pm 0,1$	$1,86 \pm 0,11$	$<=5,20$	0,94**
9	TG, Mmol/L	$0,84 \pm 0,1$	$0,79 \pm 0,08$	0,00–2,30	0,39**
10	AST, U/L	$33,2 \pm 5,27$	$20,4 \pm 3,03$	0–35	2,11**
11	Фосфор, Mmol/L	$1,59 \pm 0,07$	$1,52 \pm 0,06$	0,81–2,26	0,76**
12	Альбумин, Mmol/L	$38,46 \pm 0,86$	$34,44 \pm 1,30$	34,0–53,0	2,58*
13	Na, Mmol/L	$143,38 \pm 0,65$	$142,82 \pm 0,63$	135,0–148,0	0,55**
14	K, Mmol/L	$4,14 \pm 0,33$	$4,52 \pm 0,42$	3,50–5,30	0,71**
15	CL, Mmol/L	$101,76 \pm 1,20$	$99,52 \pm 1,54$	98,0–107,0	1,15**
16	AST/ALT, ME/L	$0,8 \pm 0,15$	$0,53 \pm 0,11$	0,36–1,08	1,45**
17	GGT, Ed/L	$10,20 \pm 1,56$	$8,4 \pm 1,52$	7–38	0,83**

Примечание: * – различия статистически значимы, ** – различия статистически незначимы.

Таблица 2

Результаты исследования гематологических показателей до имплантации и на 5-е сутки после имплантации графта волластонит/ГАП

№	Исследуемый параметр	До имплантации $M \pm t$	5-е сутки после имплантации $M \pm t$	Референсное значение	Значение критерия Стьюдента
1	Гемоглобин (г/л)	123,0 ± 6,62	117,4 ± 6,09	115–140	0,62*
2	Эритроциты × 10 ¹² /л	5,64 ± 0,29	5,44 ± 0,25	4,08–6	0,52*
3	Лейкоциты × 10 ⁹ /л	7,44 ± 1,32	7,5 ± 1,8	6,9–10	0,03*
4	СОЭ мм/ч	3,4 ± 0,84	4,46 ± 0,38	4–10	1,15*
5	Базофилы (%)	1 ± 0	0,4 ± 0,27	0–3	2,22*
6	Эозинофилы (%)	2,9 ± 0,25	3,14 ± 0,18	2–4	0,78*
7	Палочкоядерные (%)	1,4 ± 0,45	1,5 ± 0,27	1–6	0,19*
8	Сегментоядерные (%)	41 ± 2,15	43,2 ± 2,07	40–70	0,74*
9	Лимфоциты (%)	22,2 ± 1,75	27,2 ± 1,64	18–30	2,08*
10	Моноциты (%)	2,2 ± 0,65	3,2 ± 0,65	1–6	1,09*
11	Тромбоциты × 10 ⁹ /л	446,4 ± 141,09	452,6 ± 147,43	200–600	0,03*

Примечание: * – различия недостоверны.

изменений. Из группы гематологических исследований можно выделить: снижение общего белка крови $50,8 \pm 1,64$ г/л и альбумина $34,44 \pm 1,30$ Mmol/L, что может быть объяснено самим фактом хирургического вмешательства и не противоречит данным других исследователей [8].

На верхней границе нормы находился уровень кальция $2,79 \pm 0,09$ при верхней границе нормы $2,8$ ммоль/л, однако эти различия были статистически незначимы. Обзор литературы показывает, что наночастицы нерастворимых солей кальция при имплантации сами по себе не обладают присущей им токсичностью, но могут приводить к увеличению внутриклеточной концентрации кальция после эндосомального поглощения и лизосомальной деградации, что подтверждается другими исследователями [9].

Как видно из таблицы, у животных основные показатели клинических исследований крови на пятые сутки после имплантации находились в пределах нормы. Снижение уровня гемоглобина с $123,0 \pm 6,62$ до $117,4 \pm 6,09$ г/л может быть объяснено самим фактом хирургического вмешательства и частичной кровопотери [8].

В доступной литературе достаточно широко представлены публикации о минимальной токсичности имплантов, содержащих волластонит [10], благодаря чему силикаты стали основой для широкого спектра биокерамик, используемых в ортодонтии, травматологии [11]. Публикации, посвященные исследованию керамик, содержащих силикаты в сочетании с фосфатами кальция (апатитами), показали, что гематологическая, цитологическая и генетическая токсичность этих соединений минимальна [12]. Литературные данные не противоречат результатам проведенного исследования, и, как ожидалось, импланты из волластонит/гидроксиапатита, полученные методом темплатного синтеза, не обладали выраженной токсичностью, что делает перспективными для использования в хирургии.

Заключение

Гематологические и биохимические показатели крови выявили отсутствие выраженной реакции на имплантацию графта (порошка) волластонит / гидроксипатита, полученного методом темплатного синтеза в раннем послеоперационном периоде. Некоторое снижение общего белка крови и альбумина можно расценить как реакцию на сам факт хирургического вмешательства. Данный тип керамики является перспективным материалом для использования в качестве маркера краев послеоперационной раны.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция исследования – АВИ

Сбор материала – ШОО

Постановка экспериментов – ПАА, АОА

Анализ данных – ПЕК, КЕП

Редактирование статьи – НВИ, СКВ

Литература / References

1. Dusková M, Smahel Z, Vohradník M, Tvrdek M, Mazánek J, Kozák J, Kot'ová M, Strnadl T. Bioactiveglass-ceramics in facial skeleton contouring. *Aesthetic Plast Surg.* 2002;26(4):274–83. doi: 10.1007/s00266-002-1032-z
2. Raghavendra SS, Jadhav GR, Gathani KM, Kotadia P. Bioceramics in endodontics – a review. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(3 Suppl 1):S128–S137. doi: 10.17096/jiufd.63659
3. Dusková M, Kozák JI, Mazánek JI, Smahel ZK, Vohradník M. Bioceramics as an option in correction of facial skeleton deformities. *J Craniofac Surg.* 2000;11(5):470–9. doi: 10.1097/00001665-200011050-00006
4. Yildirim OS, Aksakal B, Celik H, Vangolu Y, Okur A. An investigation of the effects of hydroxyapatite coatings on the fixation

- strength of cortical screws. *Med Eng Phys.* 2005;27(3):221–8. doi: 10.1016/j.medengphy.2004.10.006
5. Ajeesh M, Francis BF, Annie J, Harikrishna Varma PR. Nano iron oxide-hydroxyapatite composite ceramics with enhanced radiopacity. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21(5):1427–34. doi: 10.1007/s10856-010-4005-9
6. Papunov EK, Shichalin OO, Skurikhina YuE, Turkutyukov VB, Medkov MA, Grishchenko DN, et al. ZrO₂-phosphates porous ceramic obtained via SPS-RS in situ technique: Bacteria test assessment. *Ceram Int.* 2019;45(11):13838–46. doi: 10.1016/j.ceramint.2019.04.081
7. Stevens MM. Biomaterials for bone tissue engineering. *Mater Today.* 2008;11(5):18–25. doi: 10.1016/S1369-7021(08)70086-5
8. Черненко В.В., Черненко Ю.Н. Динамика показателей крови при раневом процессе у кроликов. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета.* 2023;2:203–206. [Chernenok VV, Chernenok YuN. Dynamics of blood parameters during a wound process in rabbits. *Izvestia Orenburg State Agrarian University.* 2023;2:203–206 (In Russ.)]. doi: 10.37670/2073-0853-2023-100-2-203-206
9. Epple M. Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate. *Acta Biomater.* 2018;77:1–14. doi: 10.1016/j.actbio.2018.07.036
10. Esen M, Guven Y, Seyhan MF, Ersev H, Tuna-Ince EB. Evaluation of the genotoxicity, cytotoxicity, and bioactivity of calcium silicate-based cements. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):119. doi: 10.1186/s12903-024-03891-w
11. Raghavendra SS, Jadhav GR, Gathani KM, Kotadia P. Bioceramics in endodontics – a review. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2017;51(3 Suppl 1):S128–S137. doi: 10.17096/jiufd.63659
12. Paraš S, Trišić D, Mitrović Ajtić O, Antonijević Đ, Čolović B, Drobne D, Jokanović V. Biocompatibility Study of a New Dental Cement Based on Hydroxyapatite and Calcium Silicates: Focus on Liver, Kidney, and Spleen Tissue Effects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5468. doi: 10.3390/ijms22115468

УДК 616.34-007.44

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-75-78



Предикторы хирургического лечения при инвагинации кишечника у детей

А.Н. Шапкина^{1,2}, Е.С. Шмырева³, О.Н. Енаки³, М.В. Козлова³¹ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия³ Краевая детская клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Цель. Проанализировать результаты лечения детей с кишечной инвагинацией (КИ) в Краевой детской клинической больнице № 1 г. Владивостока. КИ является самым частым видом острой кишечной непроходимости у детей в возрасте до 1 года. **Материалы и методы.** Ретроспективное исследование, включен 241 случай с подозрением на КИ. Анализированы истории болезни, операционные журналы. Использованы стандартные клинические и рентгенологические методы. Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statitech. **Результаты.** Всего за указанный период госпитализирован 241 ребенок с подозрением на КИ. Диагноз подтвердился у 64 пациентов, среди которых было 22 девочки и 42 мальчика. Для подтверждения диагноза использовали ультразвуковое исследование и пневмоирригографию. Консервативное лечение было эффективно в 36 случаях, у всех детей выявлена илеоцекальная инвагинация, не было перитонита. Из 28 пациентов второй группы было 11 случаев с илеоцекальной и 17 тонко-тонкокишечной инвагинацией, причем из этой группы детей в 8 случаях на фоне дивертикула Меккеля и в двух – на фоне лимфомы. **Заключение.** В нашем случае факторами, определяющими необходимость операции, стали возраст старше 3 лет, большая давность заболевания, наличие осложнений, а также наличие тонкокишечной локализации КИ.

Ключевые слова: дети, кишечная инвагинация, хирургическое лечение, предикторы

Поступила в редакцию: 25.03.2025. Получена после доработки: 04.04.2025, 13.05.2025, 19.05.2025, 25.05.2025.

Принята к публикации: 30.06.2025

Для цитирования: Шапкина А.Н., Шмырева Е.С., Енаки О.Н., Козлова М.В. Предикторы хирургического лечения при инвагинации кишечника у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:75–78. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-75-78

Для корреспонденции: Шапкина Анна Николаевна, – к.м.н., доцент Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, (690922, г. Владивосток, о. Русский, Аякс, 10); доцент Института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр. Острякова, 2); SPIN: 4483-0450; ORCID: 0000-0002-0809-8941; тел.: +7 (914) 703-75-89; e-mail: pedsurg2005@mail.ru

Predictors of surgical treatment in children with intussusception

A.N. Shapkina^{1,2}, E.S. Shmireva³, O.N. Enaki³, M.V. Kozlova³¹ Far-Eastern Federal University, Vladivostok, Russia² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia³ Regional Children's Hospital No 1, Vladivostok, Russia

Objective. To examine the outcomes of treating children with Susp. Intussusception at Regional Children's Clinical Hospital No. 1 in Vladivostok. Intussusception is the most common type of acute intestinal obstruction in children under 1 year of age. **Materials and methods.** A retrospective study included 241 cases with suspected intussusception. Medical records and surgical logs were analyzed. Standard clinical and radiological methods were used. Statistical analysis of the study results was performed using Microsoft Office Excel 2007 and Statitech software packages. **Results.** A total of 241 children were hospitalized with suspected intussusception during the specified period. The diagnosis was confirmed in 64 patients, including 22 girls and 42 boys. Ultrasound examination and pneumoperitoneography procedures were performed to confirm the diagnosis. Conservative treatment was effective in 36 cases; all children had ileocecal intussusception and no peritonitis. Of the 28 patients in the second group, there were 11 cases of ileocecal intussusception and 17 cases of small bowel intussusception. Of this group of children, 8 cases were associated with Meckel's diverticulum and two with lymphoma. **Conclusions.** In our case, the factors determining the need for surgery were age over 3 years, the long duration of the disease, the presence of complications, as well as the presence of small intestinal localization.

Keywords: children, intestinal intussusception, surgical treatment, predictors

Received 25 March 2025; Revised 4 April, 13, 19, 25 May 2025; Accepted 30 June 2025

For citation: Shapkina A.N., Shmireva E.S., Enaki O.N., Kozlova M.V. Predictors of surgical treatment in children with intussusception. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:75–78. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-75-78

Corresponding author: Anna N. Shapkina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., School of Medicine and Life Sciences, Far-Eastern Federal University (Ayax 10, Russkiy Island, 690922, Russia); Institute of Surgery, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); SPIN: 4483-0450; ORCID: 0000-0002-0809-8941; tel.: + 7 (914) 703-75-89; e-mail pedsurg2005@mail.ru

Кишечная инвагинация (КИ) – внедрение одного сегмента кишки в просвет другого. Частота встречаемости кишечной инвагинации в педиатрической популяции составляет в среднем 74 случая на 100 000. Известно, что она является самым частым видом острой кишечной непроходимости у детей в возрасте до 1 года [1].

В зависимости от отдела кишечника, вовлеченного в инвагинат, выделяют несколько типов: тонко-тонко-кишечная – внедрение тонкой кишки в тонкую; илеоцекальная – внедрение тонкой кишки в ободочную; толстотолстокишечная – внедрение толстой кишки в толстую. Илеоцекальная инвагинация представлена слепо-ободочной – внедрение слепой кишки в восходящую ободочную с последующем вовлечением в инвагинат подвздошной кишки с баугиниевой заслонкой (головка инвагината – слепая кишка) и подвздошно-ободочной – внедрение подвздошной кишки в восходящую ободочную через баугиневу заслонку (головка инвагината – подвздошная кишка). Частота инвагинации связана в том числе и с анатомо-физиологическими особенностями. В течение первых лет жизни ребенка отмечается высокая подвижность купола слепой кишки, причинами которой являются: длинная брыжейка и разница в диаметре подвздошной и слепой кишки. В возрасте до года у детей диагностируют недостаточность баугиниевой заслонки, нарушение регуляции перистальтики кишечника из-за физиологической незрелости центральной нервной системы. Нарушение координации перистальтической волны в сочетании со спазмом кишечной стенки создает условия для инвагинации. Незрелость нервно-мышечного аппарата грудного ребенка, тонкая слизистая оболочка, сниженная секреция пищеварительных желез создают предпосылки к возникновению патологической реакции желудочно-кишечного тракта на раздражающие факторы химуса. Моторная функция кишечника младенца более энергична благодаря его маятникообразным движениям и еще более усиливается в случае введения прикорма или присоединения кишечной инфекции.

Кишечная инвагинация может возникнуть у ребенка в любом возрасте. У детей старшего возраста причина возникновения кишечной инвагинации часто органическая и не связана с введением прикорма.

Наиболее часто она возникает на фоне новообразований желудочно-кишечного тракта (полипов и опухолей), аутоиммунной патологии (геморрагический васкулит), дивертикула Меккеля, удвоений кишечной трубки [2, 3].

Нашей целью было попытаться проанализировать, какие же причины препятствуют успешному консервативному лечению детей с инвагинацией кишечника.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты лечения детей с КИ в КДКБ № 1 г. Владивостока, проведено ретроспективное исследование. Информация получена из операционных журналов, журналов осложнений, историй болезни, журналов движения больных хирургического отделения Краевой детской клинической больницы, г. Владивосток, с 01.01.2020 г по 31.03.2025 г. В лечении пациентов и анализе данных использовали стандартные клинические, сонографические, рентгенографические методы. Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statitech.

Результаты

Всего за указанный период госпитализирован 241 ребенок с подозрением на КИ. Диагноз подтвердился у 64 пациентов, среди которых было 22 девочки и 42 мальчика. Мы разделили пациентов на две группы по виду лечения. Первую группу пациентов составили те, у которых консервативное лечение оказалось успешным, вторую составили оперированные дети. Сравнительная характеристика групп представлена в таблице.

Классическое сочетание всех симптомов (периодическое беспокойство, рвота, симптом «малинового желе», пальпируемый инвагинат и симптом Шимана – Данса) наблюдалось только у 18 детей и встречаемость была одинакова в обеих группах. Для подтверждения диагноза использовали ультразвуковое исследование (в 20% случаев) и пневмоирригографию (100%). Небольшой процент использования сонографических методов объясняется неполной укомплектованностью

Таблица

Характеристика пациентов с инвагинацией по группам

	Показатель	Группа 1	Группа 2
1	Количество (чел.)	36	28
2	Половой состав (мальчики : девочки)	22 : 14	20 : 8
3	Средний возраст (мес.)	13,81 ± 8,22	34,01 ± 28,03
4	Илеоцекальная инвагинация (чел.)	36	11
5	Тонко-тонкокишечная инвагинация (чел.)	0	17
6	Время от начала заболевания до начала лечения (час)	8,91 ± 6,11	39,18 ± 19,31
7	Койко-день	4,09 ± 1,17	11,93 ± 4,23



Рис. Пневмоирригограмма. Хорошо визуализируется головка инвагината.

службы в дежурное время и поступлением пациентов чаще всего по дежурству. Характерным диагностическим признаком инвагинации при трансабдоминальном сканировании органов брюшной полости является симптом «мишени», который представляет собой поперечный скан в виде нескольких колец стенок кишок, внедрившихся одна в другую. Пневмоирригоскопию проводим под общим обезболиванием, в толстую кишку медленно под контролем манометра нагнетаем воздух баллоном Ричардсона с помощью катетера, затем делаем контрольный рентгеновский снимок, диагноз подтвержден, если визуализируется головка инвагината (рис.). При наличии илеоцекальной инвагинации воздух продолжают нагнетать до расправления инвагината.

Попытки консервативной дезинвагинации проводим при отсутствии осложнений (перфорации, перитонита) независимо от срока, прошедшего с момента начала заболевания. При успешном разрешении непроходимости воздух проходит в тонкую кишку, что подтверждают контрольным снимком. Гидродезинвагинацию не применяем. После успешной консервативной дезинвагинации всем пациентам обязательно проводят пассаж бариевой смесью, ее

получение в стуле является подтверждением отсутствия кишечной непроходимости у пациента. При безуспешной консервативной дезинвагинации и наличии осложнений показано оперативное лечение.

Консервативное лечение было эффективно в 36 случаях, у всех детей выявлена илеоцекальная инвагинация, клинически у этих детей не было перитонита, среднее время от поступления до начала лечения было значительно меньше, чем во второй группе, и средний возраст пациентов также был значительно ниже (табл.).

Из 28 пациентов второй группы операция начата с лапароскопии в 10 случаях, но в 7 потребовалась конверсия и полностью лапароскопически удалось прооперировать 3 пациентов. Интересно, что из 11 пациентов с илеоцекальной инвагинацией у шести в составе инвагината был червеобразный отросток, поэтому консервативное лечение было неэффективным, проведена аппендэктомия, причем гистологически в одном случае выявлено флегмонозное поражение отростка. Резекция кишки с наложением анастомоза проведена в одном случае некроза кишки. У этих 11 пациентов среднее время до поступления составило 31,64 часа, а средний возраст – 22,36 мес.

В случаях тонко-тонкокишечной инвагинации из 17 в 7 случаях КИ развилась или без явных причин, или на фоне энтероколита (средний возраст в этой группе – 26,99 мес.), в 8 случаях на фоне дивертикула Меккеля (средний возраст – 30,13 мес.) и в двух на фоне лимфомы (7 и 16 лет). Все больные оперированы, в трех случаях операция начата лапароскопически, но в двух случаях в дальнейшем потребовалась конверсия. У пяти детей удалось ограничиться дезинвагинацией, у 8 проведена резекция дивертикула Меккеля, в двух случаях некроза кишки потребовалась ее резецировать. Резекция кишки с опухолью проведена также двум детям, у которых КИ была вызвана лимфомой Беркитта. Дети в дальнейшем получали лечение в отделении онкологии, достигнута ремиссия. Один летальный исход во 2-й группе с КИ на фоне дивертикула Меккеля обусловлен более чем трехсуточной давностью заболевания и присоединившимся сепсисом.

Обсуждение полученных результатов

В среднем летальность в развитых странах составляет 0,3% (0–0,6%), в развивающихся странах достигает 10–20%. Но, учитывая, что инвагинация остается одним из самых частых хирургических заболеваний у детей младшего возраста, это достаточно серьезная угроза жизни. Чаще инвагинация встречается у мальчиков, но частота операций не связана с полом, и в литературе мы тоже не нашли ссылок на подобную связь.

Мы проанализировали литературу по данному вопросу за последние пять лет. Инвагинация продолжает оставаться часто обсуждаемой темой, и ряд авторов из США, Южной Кореи, Индии, Испании опубликовали свои данные, позволяющие предсказать вероятность оперативного вмешательства [4–8]. Большинство

авторов отдают предпочтение клиническим шкалам [4, 5], лабораторным [6, 7] и результатам инструментальных методов исследования [8].

Так, например, разработана шкала, помогающая предсказать риск перехода к оперативному лечению [4]. Среди множества факторов авторы основными считают время (давность заболевания более 48 часов) и симптом малинового желе. В нашем исследовании увеличение времени до начала лечения тоже является независимым предиктором необходимости операции, особенно в случае илеоцекальной инвагинации, а вот связи с симптомом «малинового желе» мы не нашли.

Другие авторы [5] также одним из основных факторов оперативного лечения считают возраст старше 4 лет, более одной неудачной попытки расправления, тахикардию, повышенное систолическое артериальное давление. Действительно, средний возраст оперированных детей в нашей группе был старше среди пациентов с тонко-тонкокишечной инвагинацией, особенно если ее причиной были анатомические факторы – дивертикул Меккеля или злокачественная опухоль. В случае тонко-тонкокишечной инвагинации попытки консервативной инвагинации действительно неэффективны.

Из лабораторных показателей отмечают [6] изменение отношения количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов. Это показатель острого воспаления, в том числе и при инвагинации. Высокий индекс показывает выраженность воспаления и является предиктором необходимости оперативного лечения. Также при инвагинации снижается перфузия стенки кишки, возрастает уровень лактата в крови. Коллеги из Кореи [7] считают, что высокий уровень лактата прямо коррелирует с необходимостью оперативного лечения. Мы не определяли этот показатель, возможно, это перспективное направление исследования.

Для инструментальной диагностики практически все используют ультразвуковые и рентгенологические методы. Некоторые исследователи сравнивали данные УЗИ и рентгенографии с клиническими проявлениями и возможностью консервативного разрешения [8]. Обнаружено, что чем выше инвагинат в ЖКТ, тем сложнее добиться консервативного разрешения, а также то, что УЗИ не очень эффективно для выявления дивертикула Меккеля или лимфом. Некоторые авторы [5] считают неблагоприятным наличие жидкости между инвагинированными петлями при ультразвуковом исследовании. Нам сложно сравнивать свои данные, так как УЗИ мы пока проводим не во всех случаях, подозрительных на инвагинацию.

Заключение

Выявление факторов – предикторов оперативного лечения при КИ позволит добиться уменьшения

летальности, количества осложнений и раннего выявления анатомических образований, способствующих возникновению КИ у детей. В нашем случае предикторами были такие факторы, как возраст старше трех лет, длительность от начала заболевания до начала лечения более 48 часов, а также наличие тонкокишечной инвагинации независимо от того, какими причинами она была обусловлена.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ШАН

Сбор и обработка материала – ШЕС, ЕОН, КМВ

Статистическая обработка – ШАН

Написание текста – ШАН

Редактирование – ШАН

Литература / References

1. *Детская хирургия: национальное руководство*. Под ред. А.Ю. Разумовского. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1280 с. [Razumovskiy AYu, ed-itor. *Detskaya khirurgiya: nacionalnoe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 1280 p. (In Russ.)].
2. *Инвагинация кишок у детей*. Под ред. В.В. Подкаменева, В.М. Розина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 176 с. [Podkamenev VV, Rozinov VM, editors. *Invaginatsiya kishok u detey*. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 176 p. (In Russ.)].
3. Холостова В.В. *Клинические нормы. Неотложная абдоминальная хирургия у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 128 с. [Kholostova VV. *Klinicheskiye normy. Neotlozhnaya abdominalnaya khirurgiya detey*. Moscow: GE-OTAR-Media, 2020; 128 p. (In Russ.)].
4. Tiwari Ch, Shah H, Sandlas G, Bothra J. Paediatric Intussusception: A Clinical Scoring System to Predict the Risk of Operative Intervention. *J Mother Child*. 2020;24(1):19–23. doi: 10.34763/jmotherandchild.2020241.1934.000002
5. Carter M, Afowork J, Pitt JB, Ayala SA, Goldstein SD. Scoring System to Evaluate Risk of Nonoperative Management Failure in Children with Intus-susception. *J Surg Res*. 2024;300:503–13. doi: 10.1016/j.jss.2024.05.030. Epub 2024 Jun 14.
6. Delgado-Miguel C, García A, Delgado B, Muñoz-Serrano AJ, Miguel-Ferrero M, Camps J, Lopez-Santamaria M, Martinez L. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of the Need for Surgical Treatment in Children's Intus-susception. *Eur J Pediatr Surg*. 2023;33(5):422–7. doi: 10.1055/a-1913-4280.
7. Lee Jeong-Yong, Byun Young-Hoon, Park Jun-Sung, Lee Jong Seung, Ryu Jeong-Min, Choi Seung Jun. Lactic acid level as an outcome predictor in pediatric patients with intussusception in the emergency department. *BMC Pe-diatr*. 2020;20(1):184. doi: 10.1186/s12887-020-02095-9
8. Ntoulia A, Tharakan SJ, Reid JR, Mahboubi S. Failed Intus-susception Re-duction in Children: Correlation Between Radiologic, Surgical, and Patho-logic Findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(2):424–33. doi: 10.2214/AJR.15.15659.

УДК 615.322:547.56

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-79-85



Оптимизация метода Фолина – Чокальтеу для определения фенольных антиоксидантов в побегах боярышника перистонадрезанного (*Crataegus pinnatifida*)

Г.Я. Мечикова, Н.В. Матющенко, Е.В. Слободенюк

Дальневосточный государственный медицинский университет (ДВГМУ), Хабаровск, Россия

Цель: оптимизация метода Фолина – Чокальтеу (ФЧ) для определения фенольных антиоксидантов в побегах боярышника перистонадрезанного (*Crataegus pinnatifida*) с привлечением методологии поверхностного отклика и плана Бокса – Бенкена. **Материалы и методы.** Побеги боярышника перистонадрезанного заготавливали в 2025 году в фазу начала цветения в естественной природной популяции на территории Хабаровского края. Работу выполняли на спектрофотометре UV-1700, Shimadzu (Япония). Для поиска комбинации уровней факторов экстракции фенольных соединений, обеспечивающей оптимальный отклик, был использован инструмент поверхностного отклика и план Бокса – Бенкена. Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ГФ XV издания ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» с помощью пакетов прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. **Результаты.** В побегах боярышника перистонадрезанного определены оптимальные параметры реакции ФЧ – 0,5 мл реактива ФЧ и 5 мл 20% раствора натрия карбоната, обеспечивающие точность, воспроизводимость и стабильность продуктов реакции. Методология поверхностного отклика и план Бокса – Бенкена позволили установить, что максимальный выход фенольных соединений достигается при комбинации параметров экстракции: экстрагент – спирт этиловый 54,87%; соотношение массы сырья к объему экстрагента – 1:783, время экстракции – 65,99 мин. **Заключение.** Оптимизированы условия экстракции и разработана методика количественного спектрофотометрического определения фенольных соединений в побегах боярышника перистонадрезанного, которая необходима для стандартизации данного вида сырья.

Ключевые слова: боярышник перистонадрезанный, фенольные соединения, метод Фолина – Чокальтеу, планы Бокса – Бенкена

Поступила в редакцию: 01.11.2025. Получена после доработки: 08.11, 14.11.2025. Принята к публикации: 07.12.2025

Для цитирования: Мечикова Г.Я., Матющенко Н.В., Слободенюк Е.В. Оптимизация метода Фолина – Чокальтеу для определения фенольных антиоксидантов в побегах боярышника перистонадрезанного (*Crataegus pinnatifida*). Тихоокеанский медицинский журнал. 2025;4:79–85. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-79-85

Для корреспонденции: Мечикова Галина Ярославовна – доцент кафедры фармации и фармакологии (680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35); e-mail: galina.m.ya@mail.ru

Optimization of the Folin–Ciocalteu method for measuring phenolic antioxidants in the shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge

G.Ya. Mechikova, N.V. Matyushchenko, E.V. Slobodenyuk

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Objective. To optimize the Folin–Ciocalteu (FC) method for estimating phenolic antioxidants in the shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge using surface response methodology and the Box–Behnken design. **Materials and methods.** The shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge were harvested in 2025 at the beginning of flowering from a natural population in Khabarovsk Krai. The measurements were performed using a UV-1700 spectrophotometer (Shimadzu, Japan). The response surface tool and the Box–Behnken design were applied to identify the combination of phenolic compound extraction factor levels that would yield the optimal response. Statistical processing of the results was carried out in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 15th edition, OFS.1.1.0013 “Statistical processing of the results of physical, physicochemical, and chemical tests” using the Microsoft Office Excel 2010 and Statistica 6.0 software packages. **Results.** For the shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge, the optimal parameters for the FC reaction have been determined as 0.5 ml of FC reagent and 5 ml of a 20% sodium carbonate solution, which ensure the accuracy, reproducibility, and stability of the reaction products. The response surface methodology and Box–Behnken design revealed that the highest yield of phenolic compounds occurs when the following extraction parameters are combined: extractant is 54.87% ethyl alcohol; raw material to extractant mass ratio is 1:783, and extraction time is 65.99 min. **Conclusion.** Extraction conditions are optimized; a method for quantitative spectrophotometric determination of phenolic compounds in the shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge is developed, which is necessary for standardization of this type of raw material.

Keywords: *Crataegus pinnatifida* Bunge, phenolic compounds, Folin–Ciocalteu method, Box–Behnken plots

Received 1 November 2025; Revised 8, 14 November 2025; Accepted 7 December 2025

For citation: Mechikova G.Ya., Matyushchenko N.V., Slobodenyuk E.V. Optimization of the Folin–Ciocalteu method for measuring phenolic antioxidants in the shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:79–85. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-79-85

Corresponding author: Galina Ya. Mechikova, Associate Prof. of Dep. of Pharmacy and Pharmacology, Far Eastern State Medical University (35 Muravyov-Amursky str., Khabarovsk, 680000, Russia); ORCID: 0000-0001-7136-0626; e-mail: galina.m.ya@mail.ru

Природные (поли)фенольные соединения (ФС) – наиболее распространенный класс вторичных метаболитов в царстве растений. Структурно класс фенолов представляют флавоноиды, фенольные кислоты, дубильные вещества, гидроксикоричные кислоты, проантоцианидины, стильбены, лигнаны, кумарины и другие группы.

В значительной степени положительное влияние ФС на организм человека сводится к антиоксидантному эффекту. Многие исследования доказали взаимосвязь между содержанием ФС и антиоксидантной активностью растений, что является основанием для использования растительных препаратов с высоким содержанием ФС как потенциальных средств для профилактики и лечения заболеваний, в патогенетическом механизме которых лежит окислительный стресс [1, 2]. Следует заметить, что эта группа вторичных метаболитов может предотвращать развитие ряда заболеваний человека и с помощью других механизмов, отличных от антиоксидантной функции. В литературе описана роль ФС в модуляции ферментативной активности и сигнальных путей клеточной передачи, влияние ФС на экспрессию генов, воздействие на транскрипционные факторы и другие механизмы [3–5]. Имеются убедительные доказательства, которые демонстрируют многофункциональную роль ФС в терапии и профилактики сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, эндокринных, инфекционных, воспалительных заболеваний, онкологических, а также заболеваний, связанных с нарушением метаболизма [3–8].

Особый интерес для медицины в качестве источника антиоксидантов, преимущественно фенольных, может представлять Боярышник перистонадрезанный (*Crataegus pinnatifida*) – представитель фитоценозов российского Дальнего Востока [9], не имеющий на сегодня официального статуса. Оценка количества фенольных антиоксидантов в данном виде боярышника может быть очень информативной в перспективе обоснования использования побегов боярышника перистонадрезанного в медицинской практике.

Для определения общего содержания ФС в растительных экстрактах в исследованиях наиболее широко применяется спектрофотометрический метод с использованием реактивов Фолина – Дениса (ФД) и Фолина – Чокальтеу (ФЧ). Фенольный комплекс боярышника перистонадрезанного представлен в значительной степени полимерными ФС – процианидинами, для окисления которых необходимо достаточно высокое значение pH [10]. Использование реактива ФД в щелочных средах приводит к образованию белого осадка [11, 12]. В результате снижаются чувствительность и воспроизводимость методики, что подтверждают предварительные скрининговые пробы. Напротив, реактив ФЧ позволяет работать в области высоких значений pH, так как для предотвращения образования осадка в данный реактив внесен сульфат лития.

В настоящее время используются разные модификации метода ФЧ, связанные с условиями приготовления экстракта и проведения реакции. Важной деталью при проведении реакции ФЧ, которую нельзя игнорировать, является pH реакционной смеси, создаваемая чаще всего добавлением раствора натрия карбоната.

Различные методологические подходы реализации метода ФЧ объясняются многокомпонентным неоднородным составом фенольного комплекса, индивидуальным для конкретного растительного объекта [13–15].

Цель данного исследования состояла в оптимизации метода ФЧ для определения фенольных антиоксидантов в побегах боярышника перистонадрезанного (*Crataegus pinnatifida*) с привлечением методологии поверхностного отклика и плана Бокса – Бенкена.

Побеги боярышника перистонадрезанного заготавливали в фазу начала цветения в естественной природной популяции Хабаровского края (п. Николаевка, Смидовичский район, Еврейская автономная область). Сушку сырья проводили воздушно-теневым способом в хорошо проветриваемом помещении. Далее аналитическую пробу сырья измельчали до величины частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 1 мм.

Для разработки методики точные навески измельченного сырья в соответствии с соотношением к объему экстрагента от 1:100 до 1:900 помещали в колбы со шлифом вместимостью 50 мл. Прибавляли по 50 мл спирта этилового определенной концентрации (40, 50, 60, 70 и 80%), закрывали пробкой и взвешивали с погрешностью $\pm 0,01$ г. Колбы присоединяли к системе обратных холодильников и нагревали на кипящей водяной бане в течение определенного в эксперименте времени (15, 30, 45, 60 и 90 мин). Затем колбы охлаждали до комнатной температуры и доводили до первоначальной массы спиртом этиловым соответствующей концентрации. Извлечение фильтровали через обеззоленный фильтр (красная лента), отбрасывали первые 10 мл фильтрата. Аликвоты (рассчитывались для каждой анализируемой пробы в зависимости от используемого соотношения сырья к объему экстрагента) полученных экстрактов помещали в мерные колбы со шлифом вместимостью 10 мл, прибавляли 2 Н раствор реактива ФЧ (1, 2, 3, 4 и 5 мл) и 2,0 мл дистиллированной воды. Смесь хорошо перемешивали и через 3 минуты добавляли 20% раствор натрия карбоната (1, 2, 3, 4 и 5 мл). Полученную смесь доводили водой до метки, перемешивали и при комнатной температуре выдерживали определенное в эксперименте время. Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре при длине волны 760 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Для приготовления растворов сравнения в мерные колбы со шлифом вместимостью 10 мл помещали вместо экстрактов чистый экстрагент, соотношение реактива ФЧ и 20% раствора натрия карбоната соответствовали анализируемой пробе.

Содержание суммы ФС в пересчете на кислоту галловую в сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X, \% = \frac{C \times W1 \times W2 \times 100 \times 100}{a \times V_a \times (100 - W) \times 1000},$$

где C – массовая концентрация фенольных соединений в исследуемом растворе, найденная по градуировочному графику кислоты галловой, мг/мл; a – навеска сырья, г; $W1$, $W2$ – объемы мерных колб, мл; V_a – объем аликвоты, мл; W – влажность сырья, %; 1000 – коэффициент пересчета для получения конечного результата ФС в процентах.

Построение калибровочного графика кислоты галловой осуществляли с использованием растворов кислоты галловой, соблюдая порядок и условия добавления реактивов аналогичные испытуемым пробам. В диапазоне концентраций кислоты галловой от 0,001 до 0,006 мг/мл калибровочная кривая имеет выраженную линейность, коэффициент корреляции составил 0,9997, что позволяет использовать данный график для расчетов (рис. 1).

Для разработки и оптимизации методики определения фенольных антиоксидантов применительно к исследуемому объекту в работе была использована методология поверхностного отклика и план Бокса – Бенкена как наиболее часто используемая конструкция планов эксперимента. Данный инструмент позволяет оценить эффекты различных факторов и их взаимодействия, влияющих на точность и воспроизводимость анализа и рассчитать их оптимальные значения с минимальным количеством экспериментальных испытаний [16].

Для измерения оптической плотности использовали спектрофотометр UV-1700, Shimadzu (Япония). Каждый опыт в эксперименте повторяли трижды. Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ГФ XV издания ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических,

физико-химических и химических испытаний» с помощью пакетов прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0.

Задачей первого этапа исследований явилось определение оптимальных параметров реакции (рН, количества реактива ФЧ), влияющих на точность, воспроизводимость, стабильность продуктов реакции, а также на кинетику реакции [12]. Для этого был приготовлен ряд испытуемых смесей с различными значениями рН и соотношениями реактивов ФЧ и 20% раствора натрия карбоната и измерена их оптическая плотность.

Установлено, что максимальное значение оптической плотности наблюдается при рН в диапазоне 9,4–10,2. Оптимальный интервал рН для проведения реакции окисления обеспечивается соотношением реактива ФЧ и 20% раствором натрия карбоната 1:(8–10) соответственно. При этом 0,4–0,7 мл реактива ФЧ является достаточным для максимального выхода продуктов реакции. Далее в эксперименте использовали 0,5 мл реактива ФЧ и 5 мл 20% раствора натрия карбоната. В выбранных оптимальных условиях реакция окисления достигает плато поглощения на 15-й минуте. Раствор остается стабильным как минимум 90 минут. Поэтому в качестве аналитического времени было выбрано время реакции 30 минут.

Следующим этапом для достижения цели оптимизации методики определения фенольных антиоксидантов являлся выбор независимых факторов, объективно влияющих на эффективность экстракции ФС из побегов боярышника перистонадрезанного. Скрининговые предварительные исследования показали, что концентрация спирта этилового (X_1), время экстракции (X_2) и соотношение массы сырья к объему экстрагента (X_3) существенно влияют на выход окисляемых фенольных соединений из побегов боярышника перистонадрезанного. Для модели плана Бокса – Бенкена диапазон каждого независимого фактора экстракции определяли

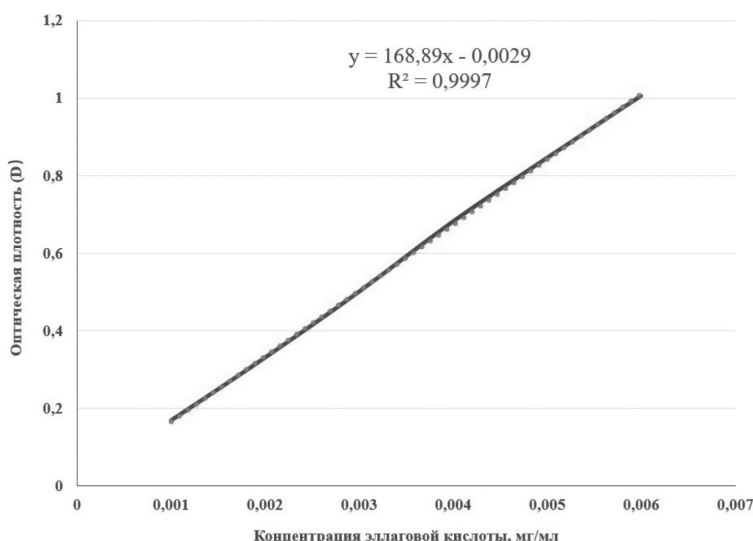


Рис. 1. Градуировочный график взаимодействия кислоты галловой с реактивом Фолина – Чокальтеу.

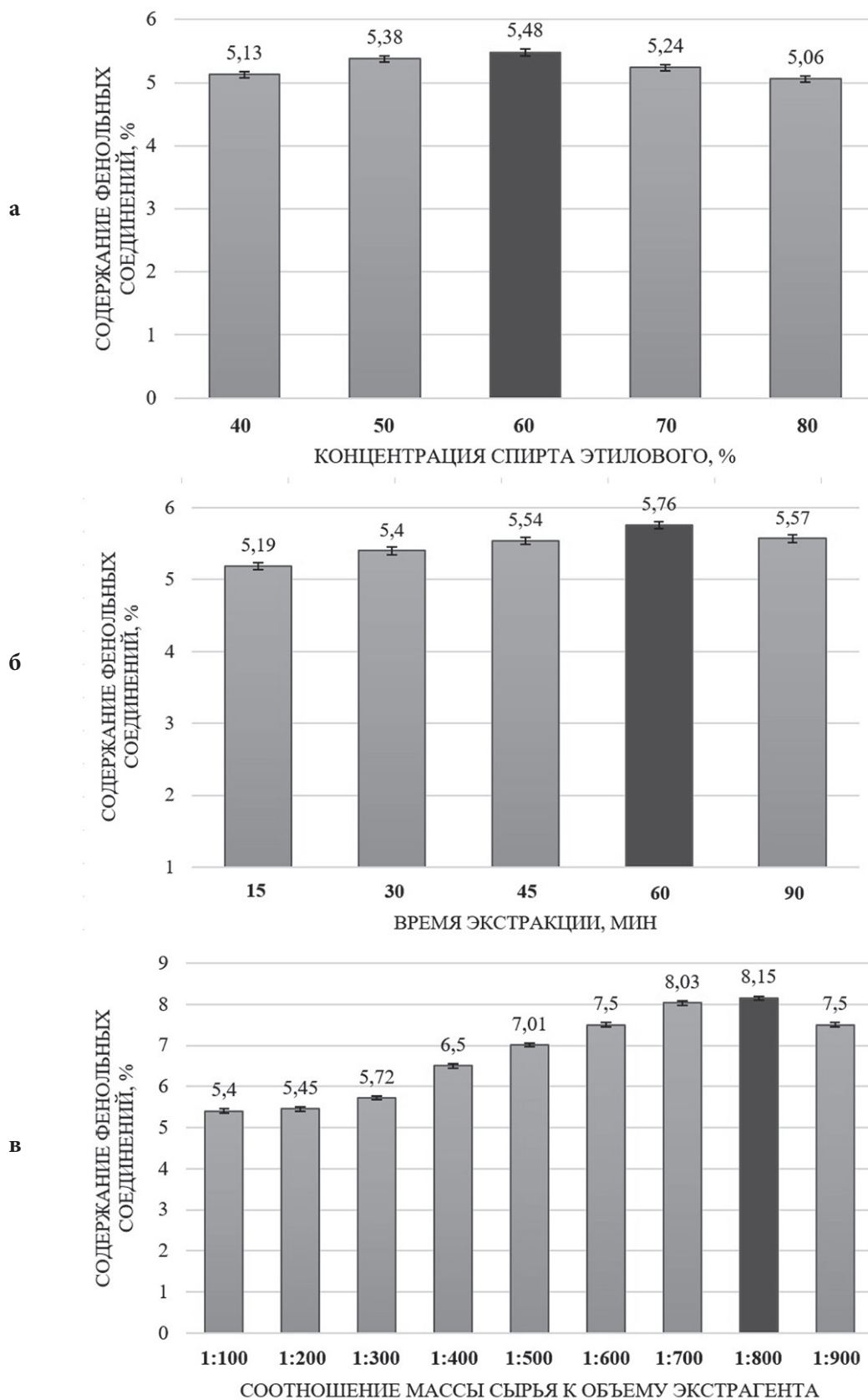


Рис. 2. Однофакторный дисперсионный анализ экстракции ФС из побегов боярышника перистонадрезанного: а – концентрация спирта этилового; б – время экстракции; в – соотношение массы сырья к объему экстрагента.

с помощью серии однофакторных экспериментов. В каждом эксперименте изменяли один независимый фактор экстракции, при этом все остальные оставались постоянными (рис. 2).

Однофакторный экспериментальный анализ показал, что общий выход ФС из сырья достигается при использовании 60% спирта этилового, дальнейшее снижение полярности растворителя уменьшает выход исследуемой группы веществ (рис. 2а). Стабилизация выхода ФС фиксировалась на 60-й минуте, далее количество ФС начало уменьшаться, что связано, вероятно, с длительным воздействием температурного фактора (рис. 2б). Применительно к исследуемому объекту видно, что на процесс экстракции существенно влияет соотношение массы сырья к объему экстрагента (рис. 2в). Увеличение объема растворителя позволяет увеличить площадь поверхности раздела между двумя фазами экстракции – экстрагента и растительного сырья, что, по-видимому, является определяющим фактором экстракции этой группы веществ, объединяющей различные по структурам фенолы.

На основании однофакторного эксперимента для дальнейшей оптимизации методики были определены независимые факторы экстракции, их интервалы и составлен план Бокса – Бенкена. Матрица плана Бокса – Бенкена (15 точек, включая 3 центральных) с кодированными и фактическими значениями уровней независимых факторов экстракции представлена в таблице 1. Эффективность извлечения ФС оценивали по экспериментальному отклику ($Y_{\text{эксп.}}$) – количеству ФС в процентах в сухом сырье боярышника перистонадрезанного.

Проведенные в соответствии с планом Бокса – Бенкена эксперименты (табл.) позволили вывести

полиномиальное регрессионное уравнение второго порядка, описывающее взаимодействия между тремя независимыми факторами экстракции и экспериментальным откликом. Общее уравнение модели, которое иллюстрирует поведение комбинаций независимых факторов в пределах диапазона, заданного дизайном эксперимента, имеет вид:

$$Y_{\text{расч}} = 8,5156 - 0,3654X_1 + 0,1354X_2 - 0,1842X_3 - 0,0325(X_1X_3) + 0,0575(X_2X_3) - 0,3453(X_1)^2 - 0,2903(X_2)^2 - 0,2294(X_3)^2,$$

где $Y_{\text{расч}}$ – рассчитанный отклик, связанный с комбинацией независимых факторов; 8,5156 – свободный член уравнения; X_n – регрессионные коэффициенты линейных факторных эффектов; X_{nm} – регрессионные коэффициенты эффектов взаимодействия между факторами; $(X_n)^2$ – регрессионные коэффициенты квадратичных факторных эффектов.

Все независимые факторы экстракции являются значимыми.

Для оценки эффективности соответствия математической модели было проведено сравнение экспериментальных откликов ($Y_{\text{эксп.}}$) с прогнозируемыми ($Y_{\text{расч.}}$). Последние были получены с помощью полиномиального регрессионного уравнения модели второго порядка. Высокий коэффициент детерминации ($R^2 = 0,9897$) показал, что математическая модель адекватна, экспериментальные и расчетные отклики хорошо коррелируют между собой (рис. 3).

Графические 3D-модели поверхностей отклика отражают влияние исследуемых независимых факторов экстракции на выход ФС из побегов боярышника перистонадрезанного (рис. 4).

Полученные параметры независимых факторов, описывающие оптимальные условия экстракции

Таблица

Конструкция плана Бокса – Бенкена и соответствующие значения откликов при экстракции общей суммы ФС из побегов боярышника перистонадрезанного

№	Кодированные уровни факторов			Фактические уровни факторов			Отклики	
	X_1	X_2	X_3	X_1	X_2	X_3	$Y_{\text{эксп.}}$ %	$Y_{\text{расч.}}$ %
1	+1	+1	0	70	90	1:800	7,62 ± 0,06	7,65
2	+1	-1	0	70	30	1:800	7,46 ± 0,07	7,38
3	-1	+1	0	50	90	1:800	8,35 ± 0,05	8,38
4	-1	-1	0	50	30	1:800	8,09 ± 0,07	8,11
5	0	0	0	60	60	1:800	8,53 ± 0,05	8,52
6	+1	0	+1	70	60	1:900	7,36 ± 0,07	7,36
7	+1	0	-1	70	60	1:700	7,73 ± 0,06	7,79
8	-1	0	+1	50	60	1:900	8,21 ± 0,06	8,15
9	-1	0	-1	50	60	1:700	8,45 ± 0,05	8,46
10	0	0	0	60	60	1:800	8,51 ± 0,06	8,52
11	0	+1	+1	60	90	1:900	8,00 ± 0,08	8,01
12	0	+1	-1	60	90	1:700	8,32 ± 0,04	8,26
13	0	-1	+1	60	30	1:900	7,56 ± 0,07	7,62
14	0	-1	-1	60	30	1:700	8,10 ± 0,05	8,10
15	0	0	0	60	60	1:800	8,51 ± 0,04	8,52

Примечание: X_1 – концентрация спирта этилового; X_2 – время экстракции; X_3 – соотношение массы сырья к объему экстрагента.

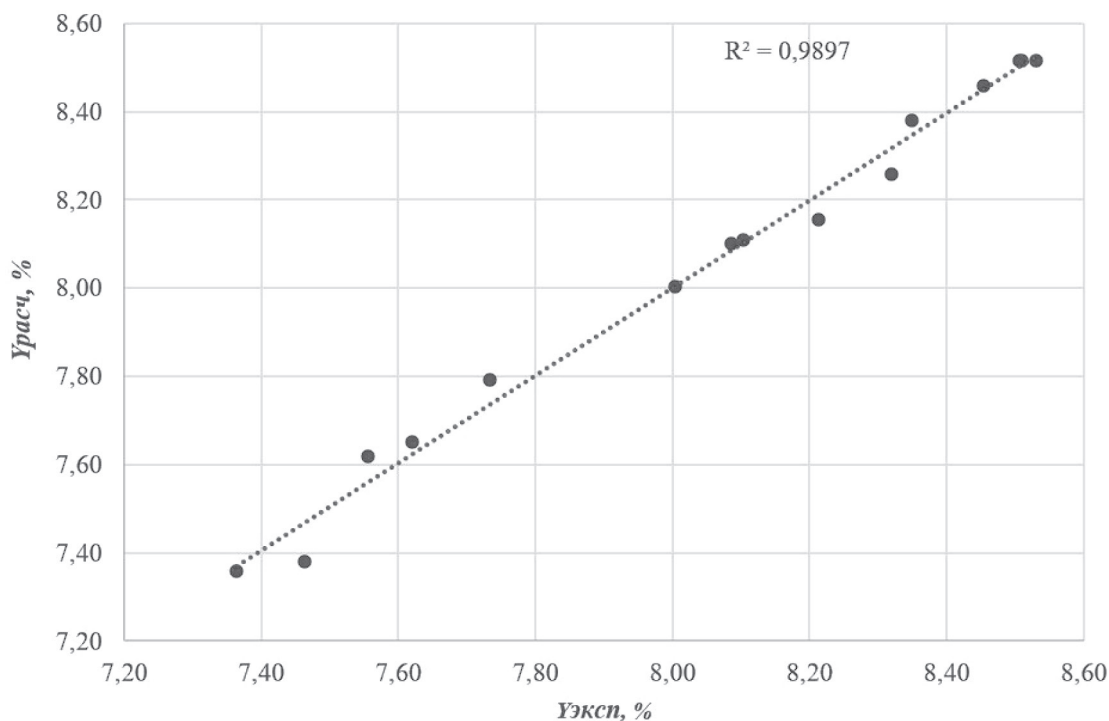


Рис. 3. Сравнение экспериментальных и модельных откликов экстракции ФС из побегов боярышника перистонадрезанного.

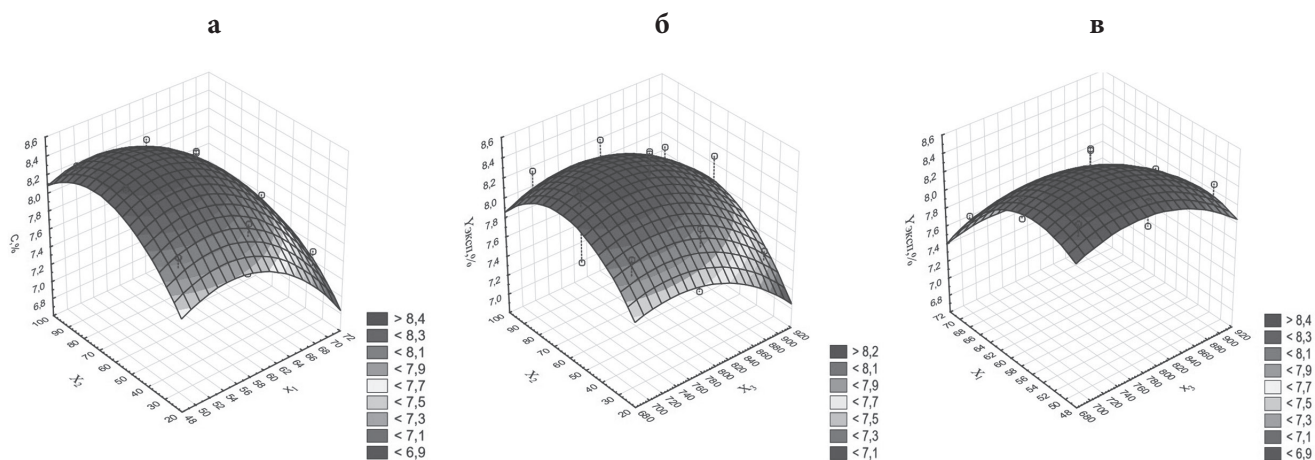


Рис. 4. Графики поверхности отклика, отражающие влияние условий экстракции на выход ФС из побегов боярышника перистонадрезанного: а – зависимость содержания ФС от концентрации спирта этилового и времени экстракции; б – зависимость содержания ФС от времени экстракции и массы сырья к объему экстрагента; в – зависимость содержания ФС от концентрации спирта этилового и массы сырья к объему экстрагента.

фенольных антиоксидантов из побегов боярышника перистонадрезанного, следующие: концентрация спирта этилового – 54,87%; время экстракции – 65,99 мин; соотношение массы сырья к объему экстрагента – 1:783. При этих параметрах экстракции прогнозируемое количество суммы фенольных антиоксидантов составило 8,65%; среднее значение в условиях эксперимента составило $8,71 \pm 0,06\%$. Установлено, что увеличение кратности экстракции не влияет на выход целевой группы веществ.

Применительно к побегам боярышника перистонадрезанного определены оптимальные параметры реакции ФЧ – 0,5 мл реактива ФЧ и 5 мл 20% раствора натрия карбоната, обеспечивающие точность, воспроизводимость и стабильность продуктов реакции.

Методология поверхностного отклика и план Бокса – Бенкена позволили провести оценку одновременного влияния трех независимых факторов на экстракцию ФС из побегов боярышника перистонадрезанного. В результате были достигнуты оптимальные условия

максимального выхода фенольных антиоксидантов из сырья боярышника перистонадрезанного.

На основе полученных данных разработана методика количественного спектрофотометрического определения ФС в побегах боярышника перистонадрезанного, которая будет использована в решении ряда вопросов, связанных со стандартизацией данного вида сырья.

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

Источник финансирования: научное исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания по теме «Изучение перспективных фитокомплексов из лекарственных растений Дальнего Востока и разработка на их основе биологически активных добавок и лекарственных средств».

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна – МГЯ, МНВ, СЕВ

Сбор и обработка материала – МГЯ, МНВ, СЕВ

Статистическая обработка – МГЯ, МНВ

Анализ и интерпретация данных – МГЯ, МНВ, СЕВ

Написание текста – МГЯ, МНВ

Утверждение окончательного варианта рукописи – МГЯ, МНВ

Литература / References

- Asfaw DE. Antioxidant properties of phenolic compounds to manage oxidative stress: A Review. *J. Adv. Agron. Crop. Sci.* 2023;103(2):1–16. doi: 10.17303/jacs.2023.2.103
- Muscolo A, Mariateresa O, Giulio T, Mariateresa R. Oxidative Stress: the role of antioxidant phytochemicals in the prevention and treatment of diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(6):3264. doi: 10.3390/ijms25063264
- Anantharaju PG, Gowda PC, Vimalambike MG, Madhunapantula SV. An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers. *Nutrition Journal.* 2016;15(1):99. doi: 10.1186/s12937-016-0217-2
- Carrillo JA, Zafrilla M.P., Marhuenda J. Cognitive function and consumption of fruit and vegetable polyphenols in a young population: is there a relationship? *Foods.* 2019;8(10):507. doi: 10.3390/foods8100507
- Rahman MM, Rahaman MS, Islam MR, Rahman F, Mithi FM, Alqahtani T, Almikhlaifi MA, Alghamdi SQ, Alruwaili AS, Hossain MS, Ahmed M, Das R, Emran TB, Uddin MS. Role of phenolic compounds in human disease: current knowledge and future prospects. *Molecules.* 2022;27(1):233. doi: 10.3390/molecules27010233
- Deka H, Choudhury A, Dey BK. An overview on plant derived phenolic compounds and their role in treatment and management of diabetes. *Journal of Pharmacopuncture,* 2022;25(3):199–208. doi: 10.3831/KPI.2022.25.3.199
- Khairnar SJ, Jadhav GB. Neuroprotective action of polyphenols and phenolic compounds: an overview. *Biosci. Biotech. Res. Asia,* 2023;20(3):793–816. doi: 10.13005/bbra/3132
- Tatipamula VB, Kukavica B. Phenolic compounds as antidiabetic, anti-inflammatory, and anticancer agents and improvement of their bioavailability by liposomes. *Cell Biochem Funct.* 2021;39(8):926–44. doi: 10.1002/cbf.3667
- Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). Санкт-Петербург: Мир и семья, 1995. 992 с. [Cherepanov SK. *Vascular plants of Russia and neighbouring states (within the former USSR)*. Saint Petersburg: Mir i semya, 1995. 992p. (In Russ.)].
- Денисенко Т.А., Вишник А.Б., Цыганок Л.П. Спектрофотометрическое определение суммы фенольных соединений в растительных объектах с использованием хлорида алюминия, 18-молибдодифосфата и реактива Фолина – Чокальтеу. *Аналитика и контроль.* 2015;19(4):373–80. [Denisenko TA, Vishnik AB, Tsiganok LP. Spectrophotometric determination of sum of phenolic compounds in plants using aluminum chloride, 18-molybdodiphosphate and Folin-Ciocalteu reagents. *Analytics and Control.* 2015;19(4):373–80 (In Russ.)]. doi: 10.15826/analitika.2015.19.4.012
- Мечикова Г.Я., Степанова Т.А., Загузова Е.В. Количественное определение суммы фенольных соединений в листьях земляники. *Химико-фармацевтический журнал.* 2007;41(2):38–41. [Mechikova GYa, Stepanova TA, Zaguzova EV. Quantitative determination of total phenols in strawberry leaves. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal.* 2007;41(2):38–41 (In Russ.)]. doi: 10.1007/s11094-007-0021-6
- Singleton VL, Rossi JA. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *Am. J. Enol. Vitic.* 1965;16(3):144–58.
- Palombini SV, Claus T, Maruyama SA, Carbonera F, Montanher PF, Visentainer JV, Gomes STM, Matsushita M. Optimization of a new methodology for determination of total phenolic content in rice employing Fast Blue BB and Quencher procedure. *J. Braz. Chem. Soc.* 2016;27(7): 1188–94. doi: 10.5935/0103-5053.20160013
- Platzer M, Kiese S, Herfellner T, Schweiggert-Weisz U, Eisner P. How does the phenol structure influence the results of the Folin-Ciocalteu assay? *Antioxidants.* 2021;10(5):811. doi: 10.3390/antiox10050811
- Martins GR, Monteiro AF, do Amaral FRL, da Silva AS. A validated Folin-Ciocalteu method for total phenolics quantification of condensed tannin-rich açai (*Euterpe oleracea* Mart.) seeds extract. *J. Food Sci. Technol.* 2021;58(12):4693–702. doi: 10.1007/s13197-020-04959-5
- Ferreira SLC., Bruns RE, Ferreira HS, Matos GD, David JM, Brandão GC, da Silva EGP, Portugal LA, dos Reis PS, Souza AS, dos Santos WNL. Box-Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods. *Analytica Chimica Acta.* 2007;597(2):179–86. doi: 10.1016/j.aca.2007.07.011

УДК 616.33-002.2:615.243.4

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-86-91



Оценка эффективности и переносимости комплексной терапии лекарственно-ассоциированных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта

А.С. Москаленко^{1,2}, Е.В. Елисева¹, М.В. Мокшина¹, В.А. Невзорова¹, О.В. Чеснокова²,
Е.А. Поддубный¹, О.В. Переломова¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Цель: оценка эффективности и переносимости комплексной терапии НПВП- и СПВП-ассоциированных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне стандартизированной и комбинированной фармакотерапии.

Материалы и методы. Обследованы 34 пациента с эрозивно-язвенными лекарственно-ассоциированными поражениями желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Пациенты из основной группы ($n = 18$) получали стандартизованную терапию (ИПП, синтетические аналоги простагландина E1, антациды) в сочетании с комплексом пектин (растворимые пищевые волокна)/экстракт трепанга. Вторая группа (сравнения) ($n = 16$) – только стандартизованную терапию.

Результаты. В группе пациентов, получавших комплексную терапию, получены статистически значимые улучшения по эпителизации слизистой оболочки желудка и/или ДПК по сравнению с группой сравнения. **Заключение.** Использование комплекса пектин (растворимые пищевые волокна) / экстракт трепанга в дополнение к стандартной терапии НПВП- и СПВП-гастропатий значительно повышает эффективность лечения, является обоснованным для профилактики и лечения лекарственных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, стероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, пектин, экстракт трепанга

Поступила в редакцию: 19.07.2025. Получена после доработки: 10.08.2025. Принята к публикации: 01.09.2025

Для цитирования: Москаленко А.С., Елисева Е.В., Мокшина М.В., Невзорова В.А., Чеснокова О.В., Поддубный Е.А., Переломова О.В. Оценка эффективности и переносимости комплексной терапии лекарственно-ассоциированных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:86–91. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-86-91

Для корреспонденции: Москаленко Александра Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); врач-гастроэнтеролог Приморской краевой клинической больницы № 1 (690090, Владивосток, ул. Алеутская, 57); ORCID: 0009-0003-5883-1974; e-mail: alra@mail.ru

Efficacy and tolerability assessment of complex therapy for drug-associated lesions of the upper gastrointestinal tract

A.S. Moskalenko^{1,2}, E.V. Eliseeva¹, M.V. Mokshina¹, V.A. Nevzorova¹, O.V. Chesnokova²,
E.A. Poddubnyi¹, O.V. Perelomova¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and tolerability of complex therapy for NSAID- and SAID-associated lesions of the upper gastrointestinal tract using standardized and combined pharmacotherapy. **Materials and methods.** A total of 34 patients with erosive and ulcerative drug-associated lesions of the stomach and/or duodenum were examined. Patients in the main group ($n = 18$) underwent standardized therapy (proton pump inhibitors, synthetic prostaglandin E1 analogues, antacids) in combination with a complex of pectin (soluble dietary fibre) / sea cucumber extract. The second (comparison) group ($n = 16$) received only standardized therapy. **Results.** The patients receiving complex therapy (the main group) exhibited statistically significant improvements in the epithelialization of the gastric and/or duodenal mucosa as opposed to the comparison group. **Conclusion.** Adding pectin (soluble dietary fiber) and sea cucumber extract to standard NSAID and SAID gastropathy treatment increases its efficacy significantly, providing a solid basis for preventing and treating drug-induced damage to the upper gastrointestinal tract.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID gastropathy, pectin, sea cucumber extract

Received 19 July 2025; Revised 10 August 2025; Accepted 1 September 2025

For citation: Moskalenko A.S., Eliseeva E.V., Mokshina M.V., Nevzorova V.A., Chesnokova O.V., Poddubnyi E.A., Perelomova O.V. Efficacy and tolerability assessment of complex therapy for drug-associated lesions of the upper gastrointestinal tract. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:86–91. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-86-91

Corresponding author: Alexandra S. Moskalenko, postgraduate student of the Department of General and Clinical Pharmacology of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); gastroenterologist of the Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya str., Vladivostok, 690090); ORCID: 0009-0003-5883-1974; e-mail: alra@mail.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и стероидные противовоспалительные (СПВП), или глюкокортикостероиды (ГКС), – группы лекарственных средств, наиболее часто используемые в реальной клинической практике ввиду универсальности (для НПВП – противовоспалительного, анальгезирующего и жаропонижающего, для СПВП – противовоспалительного) действия независимо от этиологии и патогенеза основного заболевания [1–3]. Наряду с ингибированием активности циклооксигеназы (ЦОГ) НПВП обладают прямым цитотоксическим и системным действием, негативно влияя на репаративные и трофические свойства слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [2–5]. Основным методом профилактики лекарственно-ассоциированных гастропатий является превентивное назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) [6], длительное применение которых может вызывать такой побочный эффект, как повышенный риск переломов, инфекций, дефицита биоэлементов, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [7]. Целесообразным является поиск соединений, которые могли бы помочь снизить риск развития лекарственных гастропатий и способствовать сокращению сроков эпителизации. В качестве высокоэффективных и безопасных средств могут быть рассмотрены биологически активные добавки, содержащие пектины, известные своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [8–11], в комбинации с экстрактами морских гидробионтов, например трепанга, активные свойства которого объясняются наличием тритерпеновых гликозидов [12]. Комплексное изучение их эффективности и безопасности при дополнении стандартизированной терапии НПВП и СПВП-гастропатий, ранее не проводилось, что послужило обоснованием для проведения нашего наблюдения.

Цель нашей работы заключалась в оценке эффективности и переносимости комплексной терапии НПВП- и СПВП-ассоциированных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а именно – оценке динамики симптомов, скорости и качества эпителизации поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне стандартизированной и комбинированной фармакотерапии.

Материалы и методы

Проведено сравнительное обсервационное проспективное наблюдение за пациентами с лекарственно-ассоциированными гастропатиями, получавшими лечение на базе ГБУЗ ПМКБ № 1 (г. Владивосток). Исследование выполнено в соответствии приказом МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских

исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» в ее пересмотренном варианте 2013 г., стандартами CONSORT и GCP. До включения в работу у всех участников научного исследования было получено письменное информированное согласие. Дизайн исследования одобрен независимым междисциплинарным Этическим комитетом при ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол №3 от 25.11.2024 г).

В исследование включены 34 пациента с эрозивно-язвенными лекарственно-ассоциированными поражениями желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК). Верификацию диагноза «эрозивно-язвенное поражение желудка и/или ДПК» осуществляли на основании данных анамнеза (применение НПВП, СПВП), клинической картины, результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования. У всех пациентов была исключена инфекция *Helicobacter pylori*. Все пациенты, находившиеся под наблюдением, соответствовали критериям включения: пациенты обоих полов 18–70 лет; наличие по данным ЭГДС эрозивно-язвенных поражений желудка и/или ДПК (размер самой большой язвы желудка и/или ДПК не более 10 мм); прием на постоянной основе или эпизодически НПВС и/или ГКС (максимально допустимая доза 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон); общее состояние удовлетворительное; не более 5 сопутствующих состояний.

Одна группа пациентов с НПВП-гастропатиями (группа сравнения, 16 человек) получала стандартизованную терапию (ИПП, синтетические аналоги простагландина E1, антациды [1, 2, 6]). Вторая группа (основная, 18 человек) помимо стандартизированной терапии применяла комплекс пектин (растворимые пищевые волокна) / экстракт трепанга.

В ходе наблюдения трижды проводился забор венозной крови в идентичных условиях (утром, натощак, в вакуумные пробирки Cerebrum (Китай) объемом 9 и 2 мл (с ЭДТАК3)) в начале наблюдения, через 1 и 2 месяца от начала исследования. Клинический анализ крови, исследование биохимических показателей сыворотки выполняли унифицированными методами по прилагаемым инструкциям к аппаратам. Оборудование: гематологический анализатор Sysmex n1000 (Корея), Лид Лаб (Енисей, Россия), биохимический анализатор АУ-480 (США), Mindray-230 (Китай), Mindray-120 (Китай). Всем пациентам в течение наблюдения дважды выполнялась ЭГДС на эндоскопическом оборудовании Olympus Evis Exera III (Япония), Pentax ERK i700 (Япония) перед исследованием и через 2 месяца.

Исследование различий между признаками проводилось с использованием анализа двумерных таблиц сопряженности с вычислением значения непараметрического критерия Пирсона χ^2 (для независимых наблюдений), критерия Мак-Немара (для зависимых наблюдений до и после лечения) и формулы «Отношение шансов» OR. Таблицы сопряженности построены

в абсолютных величинах (частота исходов в зависимости от наличия фактора риска), а сравнительные диаграммы – в относительных показателях (%). Критический уровень статистической значимости принят $p = 0,05$.

Результаты исследования

Под наблюдением находились 34 пациента в возрасте от 43 до 70 лет, их них мужчин – 12 (35,3%); женщин – 22 (64,7 %). Средний возраст составил 53,8 года. Статус курильщика подтвердили 29,4%. У 23,5% в анамнезе ранее были эрозивные повреждения и/или язва желудка и/или ДПК.

У 73,5% пациентов причиной эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК был прием НПВП. 8,8% принимали комбинацию НПВП и ГКС, 17,6% получали ГКС в качестве базисной терапии основного заболевания. У 35,3% пациентов показанием для применения НПВС был болевой синдром (головная боль – 50%, боль в спине – 33,3%, боль в суставах – 16,7%). С противовоспалительной целью НПВП были назначены 20,6% пациентов. 17,6% пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту в составе базисной терапии ИБС.

Симптомы, указывающие на наличие нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдались у всех пациентов: дискомфорт в эпигастрии различной степени интенсивности (от тяжести и дискомфорта до боли 3–4 балла по шкале ВАШ) – 85,3%; симптомы гиперацидизма (изжога, чувство кислого во рту) – 47%; диспепсия (отрыжка, горечь во рту, «урчание») – 44,1%. Динамика симптомов представлена на рисунке 3. Обращает на себя внимание, что не все жалобы пациенты предъявляли активно; каждый пятый пациент отметил их наличие только при проведении расширенного опроса и конкретизации симптомов. Изменения слизистой оболочки желудка и ДПК, выявленные при ЭГДС у пациентов в исследовании, представлены на рисунке 1. У 67,6% пациентов выявлена атрофия различной степени по классификации Kimura – Takemoto от C1 до O1. Тяжелой степени атрофии O2 и O3 по классификации Kimura – Takemoto не отмечено.

Все пациенты случайным образом были разделены на две группы, сопоставимые по половозрастному составу и сопутствующей общесоматической патологии. Средний возраст пациентов в группах и средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов в группах значимо не различался; клинически значимого отклонения показателей общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы сыворотки крови между группами не отмечено. Повышение маркеров цитолиза (АСТ, АЛТ) (максимально до 2 верхних границ норм) наблюдалось у 11,8% пациентов (с установленными диагнозами аутоиммунный гепатит, стеатогепатит).

При оценке эффективности стандартной и комплексной терапии НПВП- и СПВП-гастропатий через 2 месяца от начала лечения были получены следующие результаты: в основной группе (стандартная терапия и комплекс пектин/экстракт трепанга) у 83,3% наблюдаемых зарегистрирована полная эпителизация слизистой оболочки желудка и ДПК. У трех пациентов основной группы отмечено улучшение эндоскопической картины при контрольной ЭГДС, но полного заживления не было. В группе сравнения (стандартизованная терапия НПВП-гастропатии) в 68,7% отмечена полная эпителизация слизистой оболочки желудка и ДПК. Пять пациентов в группе сравнения имели положительную динамику при контроле эндоскопии, но оставались эрозии или язва (в динамике меньшего размера). Критерий Мак-Немара не подтверждает истинность гипотезы более 95% и, соответственно, вероятность избавиться от симптомов после лечения более чем в 95% случаев, однако критерий Пирсона χ^2 выявил статистически значимые различия ($p < 0,001$) в сравниваемых признаках до и после лечения. По формуле «Отношение шансов» $OR = 2,273$, что свидетельствует о том, что шансов после лечения не иметь поражений слизистой желудка в основной группе в 2,273 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Сводные данные по результатам эндоскопического контроля исследования после лечения представлены на рисунке 2.

В основной группе у шести пациентов отмечено уменьшение степени атрофии по эндоскопической классификации Кимура – Такемото на 1–2 градации:

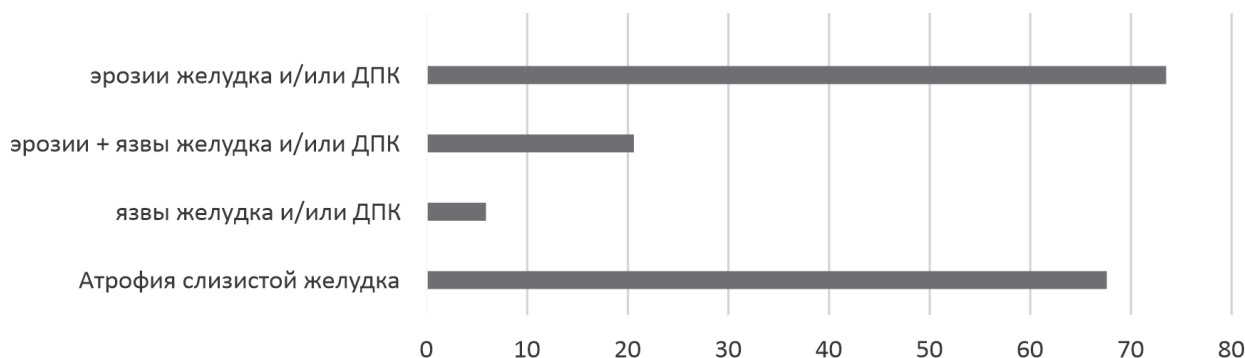


Рис. 1. Структура изменений, выявленных при ЭГДС, у пациентов, принимающих НПВП и/или СПВС (в % от общего количества пациентов под наблюдением).

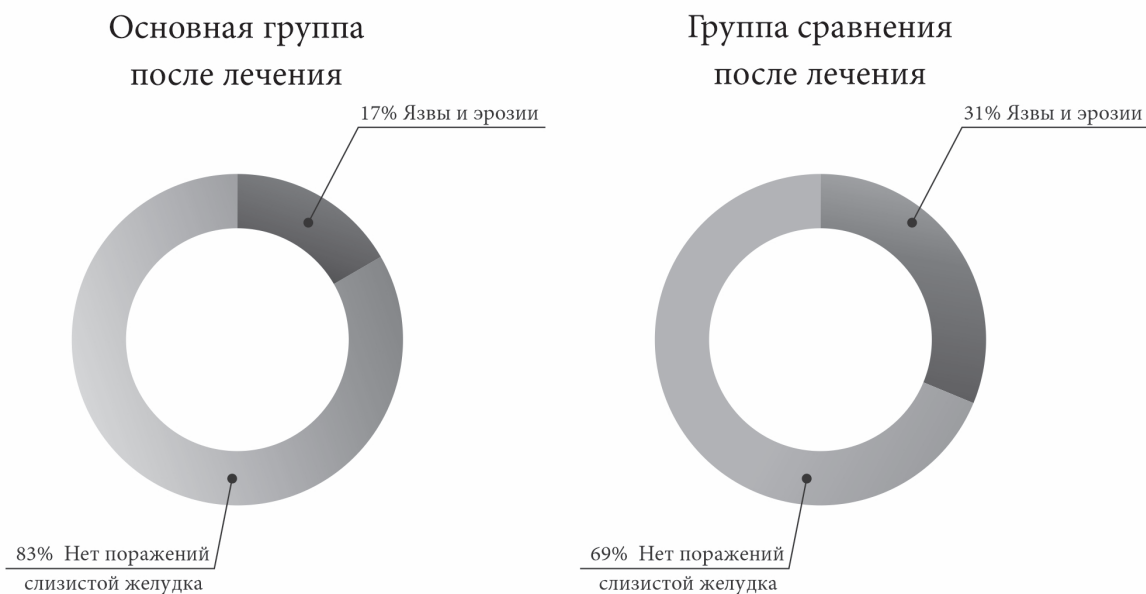


Рис. 2. Результаты ЭГДС после лечения у пациентов с лекарственными гастропатиями в основной группе и группе сравнения.

O1→C3, C3→C2, C3→C1, C2→C1 по одному случаю соответственно. У двух пациентов при контрольной ЭГДС атрофии не отмечено (ранее была атрофия слизистой желудка C1 и C2).

В группе сравнения зарегистрирована положительная динамика по атрофии в виде уменьшения степени: O1→C3, C3→C1 по одному пациенту соответственно и C2→C1 – в двух случаях.

У 82,4% пациентов обеих групп ко второму визиту все симптомы были купированы (рис. 3). На 3-м визите (через 2 месяца от начала наблюдения) субъективные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта пациенты не предъявляли.

Обсуждение полученных данных

Необходимость дальнейшего поиска и изучения эффективности соединений, перспективных для профилактики и лечения НПВП-гастропатий, определяется не только актуальностью купирования болевого и диспепсического синдромов, но и необходимостью более эффективного снижения риска развития тяжелых осложнений на фоне длительного приема НПВП, таких как желудочно-кишечное кровотечение, обструкция и перфорация желудка. Анализ публикаций, посвященных НПВП-гастропатиям, свидетельствует о снижении смертности от кровотечений при язвенной болезни, но в то же время – о росте летальных исходов от кровотечений и перфораций на фоне приема НПВП. Указанное обстоятельство ставит перед современными исследователями задачу поиска новых безопасных средств, способных повысить эффективность антисекреторных препаратов. В качестве перспективных источников таких средств рассматриваются

пектины – природные полисахариды, выполняющие множество функций в процессах роста и развития; в пищевой промышленности коммерческие пектины используются в качестве желирующих и стабилизирующих агентов, однако изучение их в качестве потенциальных терапевтических средств не завершено. В доступной литературе описаны многофакторные свойства входящих в комплекс пектиновых полисахаридов, защитное действие которых опосредовано широким спектром фармакологической активности: способностью уменьшать интенсивность провоспалительных реакций и стимулировать продукцию слизи, а также антиоксидантной активностью [13]. Аналогичным антирадикальным действием обладают тритерпеновые гликозиды гидролизата голотурий [12]. В то же время в рецензируемых изданиях отсутствует информация о широком применении препаратов пектина в реальной клинической практике, в том числе у пациентов с НПВП-гастропатиями.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что дополнительное применение к стандартизированной терапии НПВП-ассоциированных гастропатий комплекса пектин (растворимые пищевые волокна) / экстракт трепанга приводит к более быстрому купированию симптомов и обеспечивает ускоренную эпителизацию слизистой оболочки желудка и ДПК. Так, вероятность возникновения боли на фоне лечения в основной группе (комплекс пектин (растворимые пищевые волокна) / экстракт трепанга) по формуле «отношение шансов» уменьшалась в два раза по отношению к группе сравнения, а вероятность развития диспепсии снижалась в 2,43 раза ($p < 0,05$). Все пациенты, участвовавшие в наблюдении, продемонстрировали хорошую переносимость лечения,

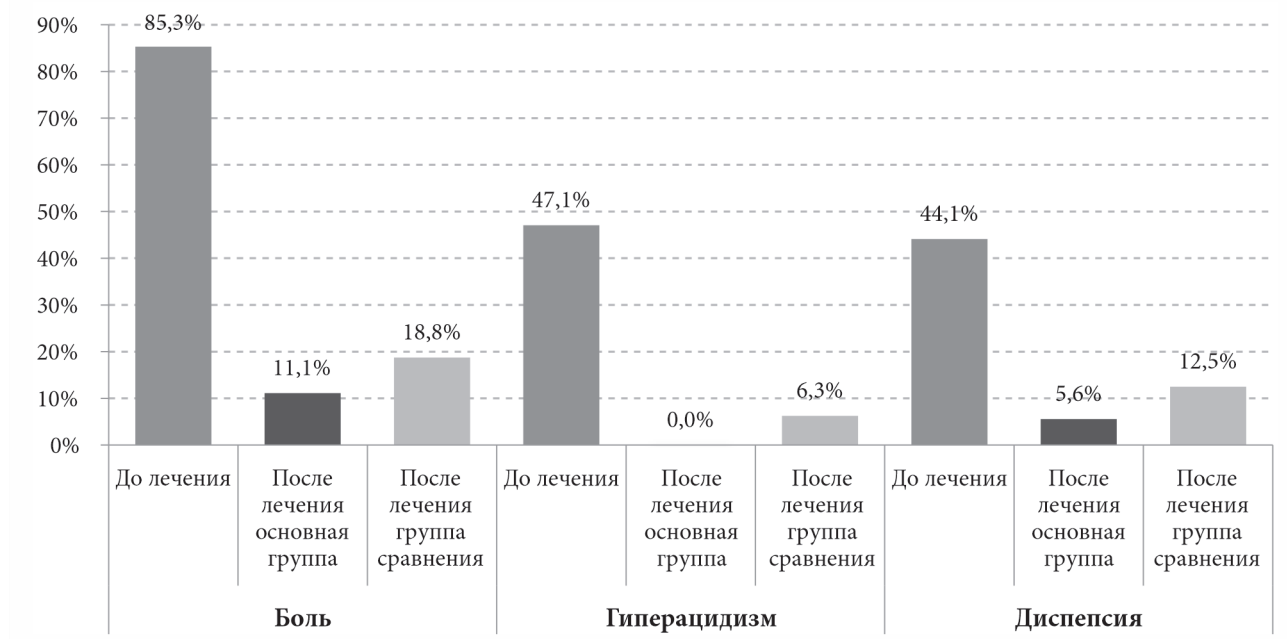


Рис. 3. Динамика симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта в основной группе и группе контроля в начале наблюдения, через 1 и через 2 месяца.

а в основной группе отмечали приятные органолептические свойства пектина.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности стандартизированной и комплексной терапии НПВП-гастропатий. В то же время использование комплекса пектин (растворимые пищевые волокна) / экстракт трепанга в дополнение к стандартной терапии НПВП- и СПВП-гастропатий значительно повышает эффективность лечения. Применение комплекса пектин (растворимые пищевые волокна) / экстракт трепанга в дополнение к стандартной терапии НПВП- и СПВП-гастропатий является обоснованным для профилактики и лечения лекарственных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и чрезвычайно перспективным для обоснования дальнейшего изучения фармакологических свойств данного класса соединений. Принимая во внимание полученные результаты, исследования в данном направлении должны быть продолжены.

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

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Качественные люди».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЕЕВ, НВА
Сбор и обработка материала – МАС, ЧОВ, ММВ, ПОВ
Написание текста – МАС, ЕЕВ, ПОВ, ПЕА
Редактирование – ЕЕВ, ЧОВ, НВА

Литература / References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., и соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
2. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике терапевта. *Терапия*. 2024;10(1):138–148. [Karateev AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the practice of a therapist. *Therapy*. 2024;1:138–148 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2024.1.138-148
3. Bordin DS, Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoi SI, Lanas A. Drug-associated gastropathy: Diagnostic criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13):2220. doi: 10.3390/diagnostics13132220
4. Islam H, Siddiqui A, Islam R, Islam T, Ahmed S, Fahim M, Khalid M, Malik GMA, Imtiaz H. NSAID-induced gastric ulcer disease: A deleterious connection. *Discov Med*. 2024;36(188):1789–99. doi: 10.24976/Discov.Med.202436188.165
5. Довгань Е.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы безопасности. *Эффективная фармако-терапия*. 2021;17(21):6–12. [Dovgan YeV. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Safety Issues. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(21):6–12 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-21-6-12
6. Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н. НПВП-гастропатия: алгоритм ведения пациентов. Обзор. *Коморбидная неврология*. 2025;2(1):26–32. [Tryapyskko AA, Dekhnych NN. NSAID-Gastropathy: Patient management guide. A review. *Comorbidity Neurology*. 2025;2(1):26–32 (In Russ.)]. doi: 10.62505/3034-185x-2025-2-1-26-32
7. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Бакулина Н.В., Серкова М.Ю., Берест Д.Г., Павлова Е.Ю. НПВП-гастропатии в практике клинициста. *Терапия*. 2024;3:153–163. [Bakulin IG, Avalueva EB, Bakulina NV, Serkova MYu, Berest DG, Pavlova EYu. NSAIDs gastropathies in clinician's practice. *Therapy*. 2024;3:153–163 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2024.3.153-163

8. Хотимченко Р.Ю. Фармаконутрициология некрахмальных полисахаридов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(2):5–11. [Khotimchenko RYu. Pharmacconutritiology of non-starch polysaccharides. *Pacific Medical Journal*. 2015;2:5–11 (In Russ.)].
9. Магамедэминова М.М., Коротких В.М., Осокина М.М. Пектин: свойства и польза для организма. *Молодой ученый*. 2021;7(349):41–43. [Magamedeminova MM, Korotkikh VM, Osokina MM. Pectin: Properties and benefits for the body. *Molodoy Uchenyy*. 2021;7(349):41–43 (In Russ.)]. URL: <https://moluch.ru/archive/349/78603/> (accessed: 02.07.2025).
10. Бердыш Д.С., Хакуй Э.Ш., Беслангурова З.А., Пустовет Д.А. Использование пектина в медицинской практике. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2025;4(154):1–8. [Berdysh DS, Khakui ES, Beslangurova ZA, Pustovet DA. Use of pectin in medical practice. *International Research Journal*. 2025;4:1–8 (In Russ.)]. doi: 10.60797/IRJ.2025.154.76
11. Марков П.А., Волкова М.В., Хасаншина З.Р. Противовоспалительное действие высоко- и низкометилэтерифицированных яблочных пектинов *in vivo* и *in vitro*. *Вопросы питания*. 2021;90(6):92–100. [Markov PA, Volkova MV, Khasanshina ZR, Martinson EA, Popov SV. Anti-inflammatory activity of high and low methoxylated apple pectins, *in vivo* and *in vitro*. *Problems of Nutrition*. 2021;90(6):92–100 (In Russ.)]. doi:10.33029/0042-8833-2021-90-6-92-100
12. Timofeeva AM, Kostrikina IA, Dmitrenok PS, Soboleva SE, Nevinsky GA. Very Stable Two Mega Dalton High-Molecular-Mass Multiprotein Complex from Sea Cucumber *Eupentacta fraudatrix*. *Molecules*. 2021;26(18):5703. doi: 10.3390/molecules26185703
13. Марков П.А., Падерин Н.М., Челпанова Т.И., Ефимцева Э.А., Никитина И.Р., Попов С.В. Гастропротекторное и антидепрессантное действие пектина сливы (*Prunus domestica L.*) при водно-иммерсионном стрессе у лабораторных мышей. *Вопросы питания*. 2023;92(1):16–25. [Markov PA, Paderin NM, Chelpanova TI, Efimtseva EA, Nikitina IR, Popov SV. Gastroprotective and antidepressant effect of plum pectin (*Prunus domestica L.*) under water-immobilization stress in laboratory mice. *Problems of Nutrition*. 2023;92(1):16–25 (In Russ.)]. doi: 10.33029/0042-8833-2023-92-1-16-25

УДК 616-071.1:616-071.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-92-96



The application of two pain assessment methods in clinical rehabilitation medicine

Wang Xiao-Jun¹, Gao Shan-QU², Chen Chun-Lan², Zhang Jian-Fen², Zhu Yan-Ning², Han Xin-Yi³, Cai Zhi-Chon³, Huang Jing-Han⁴, Carly Tinkler⁵

¹ Guangdong Work Injury Rehabilitation Hospital, Guangdong Province, China

² Dongguan Rehabilitation Hospital, Dongguan, China

³ School of Public Health, Guangdong Medical University, Guangdong, China

⁴ Dongguan Wangniudun Hospital, Dongguan, China

⁵ Malvern SPA Association, UK

Objective: To explore the consistency between two pain assessment methods, namely the revised Wong-Baker faces pain scale revision (FPS-R) and the Peking Opera facial makeup (POFM) expression assessment methods. **Materials and methods:** From March 1 to June 30, 2024, FPS-R and BOFM were used to evaluate and measure pain in 41 hospitalized rehabilitation patients. The pain results measured by the FPS-R and BOFM pain assessment methods showed no statistically significant difference, and the consistency between the two methods was good. **Conclusion:** Peking Opera facial expressions (POFM) are convenient and suitable for Chinese people to use in evaluating patient pain.

Keywords: pain assessment, Wong – Baker faces pain scale revision (FPS-R), Peking Opera facial makeup (POFM), rehabilitation

Received 6 October 2025; Revised 12 October 2025; Accepted 27 October 2025

For citation: Wang Xiao-Jun, Gao Shan-Qu, Chen Chun-Lan, Zhang Jian-Fen, Zhu Yan-Ning, Han Xin-Yi, Cai Zhi-Chon, Huang Jing-Han, Carly Tinkler. The application of two pain assessment methods in clinical rehabilitation medicine. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:92–96. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-92-96

Corresponding author: Wang Xiao-Jun, MD, PhD, Chief Physician, Department of Occupational Disease Rehabilitation, Guangdong Work Injury Rehabilitation Hospital, Guangdong Province, China (No. 117, Hot spring Town, Conghua District, Guangzhou City, Guangdong Province, China, ZIP: 510900); ORCID: 0000-0001-9734-8350, tel.: 020-81788949, e-mail: spa3@foxmail.com.

Сравнение двух методов оценки боли в клинической реабилитационной медицине

Сяо-Цзюнь Ванг¹, Шань-Цюй Гао², Чунь-Лань Чен², Жань-Фэнь Жанг², Янь-Нин Жу², Синь-И Хан³, Чжи-Чон Цай³, Жин-Хань Хуанг⁴, Карли Тинклер⁵

¹ Клиника реабилитации производственных травм провинции Гуандун, провинция Гуандун, КНР

² Дунгуаньская реабилитационная клиника, Дунгуань, Китай

³ Школа общественного здравоохранения, Гуандунский медицинский университет, Гуандун, КНР

⁴ Госпиталь Дунгуань Ваннюдунь, Дунгуань, Китай

⁵ Malvern SPA Association, Великобритания

Цель. Исследовать согласованность между двумя методами оценки боли, а именно расширенной рейтинговой шкалой Вонга – Бейкера (FPS-R) и методом грим-маски Пекинской оперы (POFM). **Материалы и методы.** В период с 1 марта по 30 июня 2024 года шкалы FPS-R и POFM использовались для оценки и измерения боли у 41 госпитализированного реабилитационного пациента. Результаты измерения боли с использованием шкал FPS-R и BOFM не показали статистически значимой разницы, подтверждая хорошую согласованность между методами. **Выводы.** Проведенное исследование подтвердило возможность и удобство применения метода грим-маски Пекинской оперы (Peking Opera Facial Make-Up, POFM) для использования китайцами при оценке боли пациента.

Ключевые слова: боль, оценка боли, расширенная шкала оценки боли Вонга – Бейкера, FPS-R, шкала грим-масок Пекинской оперы, Peking Opera Facial Make-Up, шкала POFM, реабилитация

Поступила в редакцию: 6.10.2025; Получена после доработки: 12.10.2025; Принята к публикации: 27 October 2025

Для цитирования: Ванг Х., Гао Ш., Чен Ч., Жанг Ж., Жу Я., Хан С., Цай Ч., Хуанг Ж., Тинклер К. Сравнение двух методов оценки боли в клинической реабилитационной медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:92–96. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-92-96

Для корреспонденции: Ванг Сяо-Цзюнь, MD, PhD, главный врач, отделение реабилитации профессиональных заболеваний, Клиника реабилитации производственных травм провинции Гуандун, Китай, 510900, провинция Гуандун, (№ 117, Хот Спринг Таун, район Цунхуа, Гуанчжоу, провинция Гуандун, Китай); ORCID: 0000-0001-9734-8350, тел.: 020-81788949; e-mail: spa3@foxmail.com.

Pain is defined as a subjective experience, and it is one of the main reasons for medical consultations. In 2018, the World Health Organization (WHO) revised the International Classification of Diseases ICD-11, and chronic pain was listed as an independent cause of chronic diseases for the first time [1]. At present, pain is listed as the fifth vital sign after blood pressure, respiration, pulse, and body temperature [2].

Pain is essentially a subjective experience; therefore, in order to achieve a level of objectivity, pain management uses digital systems to evaluate and measure, to provide a quantitative measure of qualitative pain responses. Daily use of pain assessment tools can improve nursing staff's understanding of patient pain, and provide communication tools for nurses and doctors [4].

At present, there are more than twenty types of pain assessment scales in the world, with fourteen internationally-recognized scales commonly used in China [3]. At present, common pain assessment methods include visual analogue scale (VAS); numerical rating scale (NRS) 0–10; and Wong-Baker faces pain scale revision (FPS-R) [4].

FPS was originally developed by Dr. Donna Wong and Dr. Connie Baker for children's pain measurement, and was then revised to form FPS-R. FPS-R requires patients to score their overall pain level from 0 (painless) to 10 (most serious pain), based on cartoon images of six facial expressions (from smiles to tears) designed to convey the degree of pain represented by the score area [5].

Compared with the linear VAS, the FPS-R scale is more suitable for children (three years old and over), the elderly (some researchers have reported that FPS-R is the first choice for elderly patients [6, 7, 8]), and people with a low education level. It can even be used for patients with difficulty in self-expression, unclear consciousness, and cognitive dysfunction [6].

Peking Opera is a traditional Chinese culture. It is an ancient art with a history of over 200 years. It is a product of the combination of drama, music and dance. It is an art form that integrates singing, dancing, reading, and drama performance. It is called Oriental opera. Peking Opera facial makeup (POFM) is a special makeup method with national characteristics, which is recognized as a symbol of Chinese traditional culture [9].

POFM not only has the function of artistically decorating characters, but also of conveying emotions. The curved lines on the Peking Opera face mask indicate sadness or melancholy, while the straight lines or sharp corners indicate pain or anger; round lines and soft colors represent happy emotions [10].

This study used the revised Wong-Baker method (FPS-R) and POFM expressions to evaluate pain in rehabilitation patients. The aim was to explore the consistency of the two methods, and the application value of POFM in pain assessment.

Materials and methods

1. General information

A total of forty-one people were selected to take part in the study. All were rehabilitation patients who were

admitted to Dongguan Rehabilitation Hospital for various treatments from March the 1st to June the 30th, 2024, at the Department of Bone and Joint Rehabilitation and the Neurological Rehabilitation Center. The criteria excluded patients suffering from cognitive impairment, aphasia, and other understanding and speech communication disorders.

2. Evaluation methods

The pain research team used both FPS-R and POFM to evaluate the patients' level of pain (Fig. 1, 2).

FPS-R uses six different facial expressions, ranging from very happy (smiling) to very sad (crying). Face 0 means no pain, and face 10 means the most pain imaginable. These six facial makeup expressions correspond to pleasure, discomfort, mild pain, pain, severe pain, and unbearable pain respectively, and are consistent with pain rating scales 0, 2, 4, 6, 8, and 10.

The primary goal for creating the Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale was to help children effectively communicate about their pain so staff and parents could more successfully manage their pain. Initially, the numbers 0–5 were used to quantify the pain, but using the numbers 0–2–4–6–8–10 avoids confusion as it is more consistent with the numeric rating scale of 0–10 [17].

During the assessment, patients are asked to choose the face which best expresses their level of pain, using the numbers 0–2–4–6–8–10, consistent with Wong Baker FPS-R.

POFM also uses six pictures. The faces of the characters are outlined in specific patterns, representing different historical figures in the opera. The facial lines of POFM range from thin to thick; the colors from pink to black and red; and the expressions from gentle and happy, to angry and painful. The expressions of the six POFM characters correspond to six scales from 0 (painless) to 10 (most serious pain). During the pain assessment, the patient is asked to choose which POFM image best expresses the degree of pain.

In this study, the pain assessment patients were between 27 and 76 years old, with an average age of 41.2 years. There were thirty-one male patients and ten female patients, as shown in Fig. 2. The patients had various causes of pain, including twenty-nine fractures, five shoulder pain from stroke, four hand traumas, one cervical spondylosis, one lumbar disc herniation, and one knee joint effusion, as shown in Fig. 3.

3. Statistical analysis

SPSS 27.0 statistical software was used to perform a paired *t*-test on the two pain scoring methods. The measurement data were expressed as $X + S$. The paired *t*-test was used for comparison between groups, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of forty-one patients participated in the study, the aim of which was to compare the results of the Wong-Baker FPS-R and the POFM pain assessment methods. A paired *t*-test was performed on the two assessment methods by SPSS 27 statistical software. The results of the two



Fig. 1. Wong – Baker faces pain scale revision (FPS-R).

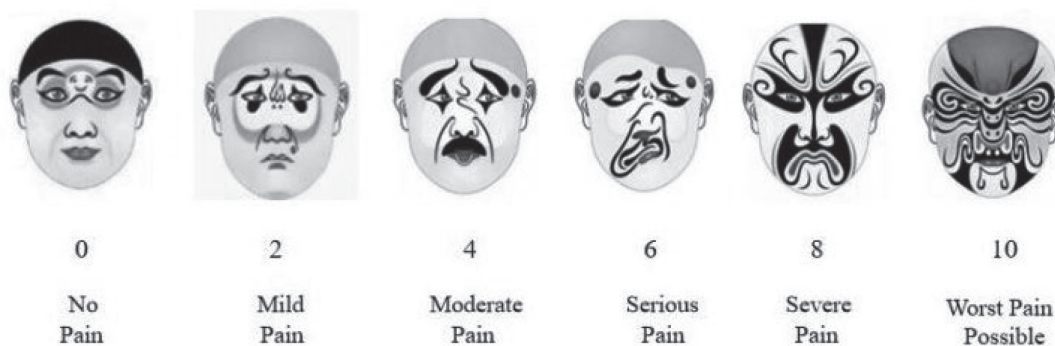


Fig. 2. Peking Opera Facial Makeup (POFM).

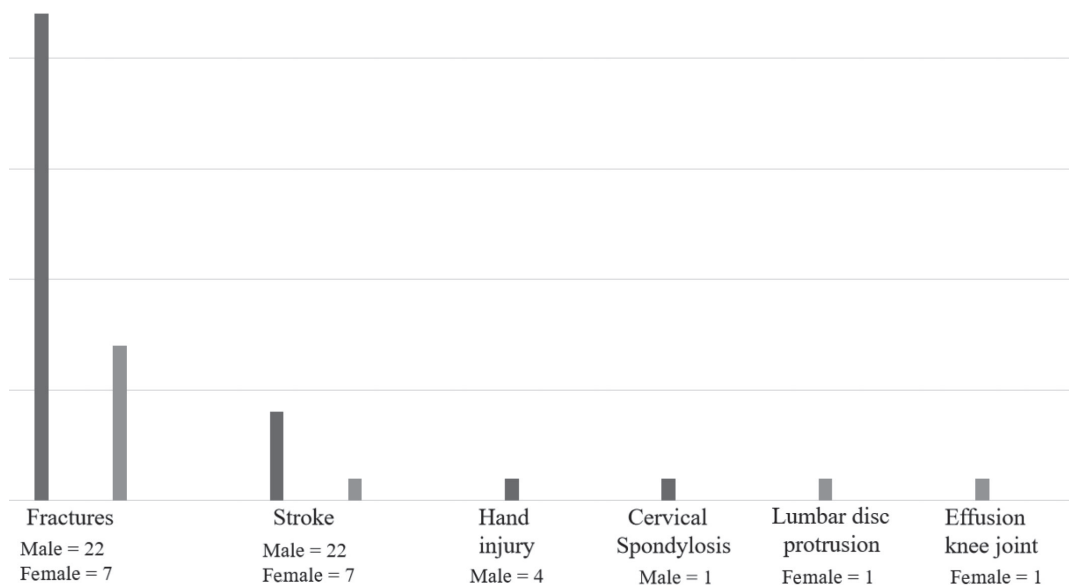


Fig. 3. Gender and disease classification of pain assessment patients.

evaluation methods in patients with pain are shown in the Tables 1, 2.

The results showed that the standard deviation of the first assessment method (Wong – Baker FPS-R) was 1.724, and the mean standard error was 0.269. The standard deviation of the second evaluation method (POFM) was 1.534,

and the standard error was 0.240. The *t*-value measured by the paired *t*-test was 1.817, and the *p*-value was 0.77. According to the test level of $\alpha = 0.05$, there is no statistical difference between the results of the two methods, and the results of the two evaluation methods are consistent, as shown in Table 3.

Table 1

Statistics of age, FPS-R and POFM by subgroup and for total sample

Object of study	Value	Age	FPS-R	POFC
Patients (n = 41)	Minimum	27	2	2
Female = 10	Maximum	77	8	6
Male = 31	Mean	47.8	3.68	3.44

Table 2

The evaluation results of two evaluation methods in pain patients

Pain Assessment	Pain scores		
	1-3	4-6	7-10
Method			
FPS-R	19	19	3
POFM	25	26	0

Table 3

Paired t-test results of two pain assessment methods

Method	mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	t	P
FPS-R	3.68	41	1.724	0.269	1.871	0.77
POFM	3.44	41	1.534	0.240	1.817	0.77

Discussion

The different types of pain assessment scales currently used in clinical practice in China are translated into Chinese from English versions of scales used in European and American countries. However, the differences between Chinese and Western cultures, languages, habits, and medical systems, cause errors in the translation process, which directly affect the accuracy of pain assessment results and bring misjudgment to effective treatment [7, 11].

The pain measurement methods developed using samples may only come from one country, and / or from different cultures (for example, Western or Eastern); however, people from different cultural backgrounds speaking different languages may experience different forms of pain, and have different experiences and descriptions of pain [8]. This possible variability is of great significance for evaluating the effectiveness of pain quality measures, which are directly translated into different languages without cultural adaptation. The measurement method developed using patient samples from one country or cultural background, directly translated into one's own language for use, may not necessarily be suitable for evaluating pain quality in other countries or cultures [12].

One disadvantage of FPS-R is that subjects (patients) need to carefully observe and identify cartoon expressions before evaluation [16]. Because patients' pain levels are measured through selection of an image of a facial expression, the evaluation results are affected by cultural and other interference factors [13]. It is worth mentioning that the

score of FPS-R is a categorical variable (an integer score of 0 to 10), and there are eleven levels of evaluation, so it can be statistically tested by parameters.

Chinese people of all ages are very familiar with POFM expressions, so find them easy to identify [14]. This study selected six POFM expressions to assess patients' levels of pain. The six expressions correspond to pleasure, discomfort, slight pain, pain, severe pain, and unbearable pain respectively, and are consistent with the pain score scale 0, 2, 4, 6, 8, 10. When using POFM to evaluate pain, the patient selects the POFM expression which best corresponds to the degree of pain they are experiencing, and the assessor records the selection in terms of the scale value of the pain score.

In this study, the main forms of patient pain were limb pain caused by fracture, and shoulder pain caused by stroke hemiplegia. In some patients, pain was caused by hand trauma, cervical spondylosis, and localised pain by lumbar disc herniation.

The research results indicate that for Chinese patients, POFM is a sufficiently valid tool for pain measurement, with significant correlations with another commonly-used internationally-recognized pain scale, Wong – Baker FPS-R.

There were a few limitations to the study. Firstly, patients' preferences of the pain assessment scales were not evaluated. Also, the utility of POFM was only tested in a specific pain model, such as limb pain caused by fractures, and shoulder pain caused by stroke hemiplegia; therefore, the results cannot be generalized for all pain conditions within a given population. Before the formal use of various

functional pain assessment scales is adopted in clinical practice, more in-depth research into the reliability, validity, and sensitivity of the scales needs to be carried out [15].

Conclusions

We provided additional support for the effectiveness of the POFM scale in assessing the severity of pain in rehabilitation patients. Our conclusion is that the POFM scale is a suitable tool, even for patients with low educational levels, as it is easy to use, easy to understand, and does not require reading or writing skills, making it particularly suitable for Chinese patients. The first author of this article declares that there is no potential conflict of interest. The research funding comes from the author's own source.

Conflict of Interest: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding: The authors declare no external funding for this study.

Author Contributions:

Study concept and design – Wang Xiao-Jun

Data collection and processing: Gao Shan-Qu, Chen Chun-Lan, Zhang Jian-Fen, Zhu Yan-Ning, Huang Jing-Han

Statistical processing: Han Xin-Yi, Cai Zhi-Chon

Writing: Wang Xiao-Jun, Carly Tinkler

Editing: Wang Xiao-Jun

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

Источник финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн – Ванг Сяо-Цзюнь

Сбор и обработка материала – Гао Шань-Цюй,

Чен Чунь-Лань, Жанг Жань-Фэнь, Жу Янь-Нин, Хуанг Жин-Хань

Статистическая обработка – Хан Синь-И, Цай Чжи-Чон

Написание текста – Ванг Сяо-Цзюнь, Тинклер Карли

Редактирование – Ванг Сяо-Цзюнь

References / Литература

- Chen Jun, Wang Jiang Lin. The international association for the study of pain (IASP) revision and systematic classification of chronic pain for WHO ICD-11. *Chinese Journal of Pain Medicine*. 2019;25(5):323–330. doi: 10.3969/j.issn.1006-9852.2019.05.002
- Michael P Rogers, Paul C Kuo. Pain as the Fifth Vital Sign. *Journal of the American College of Surgeons*. 2020; 231(5):601–602. doi: 10.1016/i.jamcollsurg.2020.07508
- Wan Li, Zhao Qing, Chen Jun, et al, Expert consensus on the application of pain evaluation questionnaires in China. *Chinese Journal of Painology*. 2020;6(3):177–187. doi: 10.3760/cma.jcn101379-20190915-00075
- Davis MP, Walsh D. Cancer pain: how to measure the fifth vital sign. *Clev Clin J Med*. 2004;71(8):625–632. doi: 10.3949/ccjm.71.8.625
- Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, et al. The faces pain scale revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93(2):173–183. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00314-1
- Thong IS, Jensen MP, Miró J, et al. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain*. 2018;18(1):99–107. doi: 10.1515/sjpain-2018-0012
- Wan Li. Milestones in the compiling of pain related assessment scale of Chinese edition. *Pain Clinic Journal*. 2019;15(4):241. doi: 10.3760/cma.j.issn.1672-9633.2019;04.001
- Saurab Sharma, Anupa Pathak, Mark P Jensen. Words that describe chronic musculoskeletal pain: implications for assessing pain quality across cultures. *Journal of Pain Research*. 2016;9:1057–1066. doi: 10.2147/jpr.s119212
- Ming Yan1, Rui Xiong, Yinghua Shen, et al. Intelligent generation of Peking opera facial masks with deep learning frameworks. *Heritage Science*. 2023;11(20)1–14. doi: 10.1186/s40494-023-00865-z
- Fachao Zhang, Xiaoman Liang, Yaqi Sun, et al. POFMakeup: A style transfer method for Peking Opera makeup. *Computers and Electrical Engineering*. 2022;104(PA):108459. doi: 10.1016/j.compeleceng.2022.108459
- Li Jun, Feng Yi, Han Ji Sheng, et al. Linguistic adaptation into Chinese and multicentered validation of the three questionnaires for the screening of neuropathic pain. *Chinese Journal of Pain Medicine*. 2011;17(9):549–553. doi: 10.3969/j.issn.1006-9852.2011.09.011
- Rahel Rogger, Corina Bello, Carolina S. Romero. Cultural Framing and the Impact On Acute Pain and Pain Services. *Current Pain and Headache Reports*. 2023;27:429–430. doi: 10.1007/s11916-023-01125-2
- Min Yoo, Bao Ping, et al. Cross-cultural adaptation of the Neck Pain and Disability Scale: a methodological systematic review. *The Spine Journal*. 2019;19(6):1057–1066. doi: 10.1016/j.spinee.2019.01.007
- Leveille SG, Bean J, Ngo L, McMullen W, Guralnik JM. The pathway from musculoskeletal pain to mobility difficulty in older disabled women. *Pain*. 2007 Mar;128(1-2):69-77. doi: 10.1016/j.pain.2006.08.031.
- Jan L, Thomas G, Jeffrey W. Validity and reliability of the Selective Control of the Upper Extremity Scale in children with upper motor neuron lesions. *Disability and Rehabilitation*. 2022;44(14):3694–3700. doi: 10.1080/09638288.2021.1881171
- Serife O, Aysenur P. et al. Simulation of three intraoral radiographic techniques in pediatric dental patients: subjective comfort assessment using the VAS and Wong-Baker FACES Pain Rating Scale. *BMC Oral Health*. 2020;20(33):1–7. doi: 10.1186/s12903-020-1011-2
- <https://wongbakerfaces.org/us/wong-baker-faces-history/>

УДК 611.1-002-006.5-003.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-97-99



Клинический случай мукормикоза у пациентки с полипозным риносинуситом

Д.Г. Павлуш¹, Н.Ю. Матвеева¹, С.Г. Калининченко¹, Е.Н. Павлуш²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия

Мукормикоз – грибковая инфекция, проявляющая высокий уровень патогенности у иммунокомпрометированных пациентов. Его специфический возбудитель *Mucorales* может развиваться в слизистой оболочке верхних дыхательных путей при ЛОР-патологии. Представлен редкий клинический случай сочетания мукормикоза и полипозного риносинусита у пациентки 37 лет. По результатам обследования установлен клинический диагноз: хронический гиперпластический панриносинусит, ассоциированный с полипами, обострение. Наличие грибковой инвазии обнаружено при гистологическом анализе удаленной полипозной ткани. Контрольная биопсия слизистой оболочки полости носа с участками гиперплазии проводилась после этиопатогенетической терапии. Своевременная диагностика и лечение позволили исключить формирование тяжелых осложнений. Грибковая инвазия назального полипа может указывать на общность механизмов регуляции полипозного риносинусита и развития *Mucorales*.

Ключевые слова: мукормикоз, полипозный риносинусит, итраконазол, ингаляционные глюкокортикостероиды

Поступила в редакцию: 01.09.2025. Получена после доработки: 14.10.2025. Принята к публикации: 27.10.2025

Для цитирования: Павлуш Д.Г., Матвеева Н.Ю., Калининченко С.Г., Павлуш Е.Н. Клинический случай мукормикоза у пациентки с полипозным риносинуситом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:97–99. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-97-99

Для корреспонденции: Павлуш Дмитрий Георгиевич – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-4794-9777; e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

Mucormycosis in a patient with polyposis rhinosinusitis: A clinical case

D.G. Pavlush¹, N.Yu. Matveeva¹, S.G. Kalinichenko¹, E.N. Pavlush²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia

Mucormycosis is a fungal infection that is highly pathogenic in immunocompromised patients. Its particular pathogen, *Mucorales*, might develop in the mucous membrane of the upper respiratory tract in patients with otolaryngological pathology. The article discusses a rare clinical case of mucormycosis and polyposis rhinosinusitis in a 37-year-old female patient. Clinical diagnosis was established by examination: chronic hyperplastic panrhinosinusitis associated with polyps, exacerbation. Histological analysis of the removed polypous tissue revealed fungal invasion. A control biopsy of the nasal mucosa with areas of hyperplasia was performed after etiopathogenetic therapy. Early diagnosis and treatment prevented severe complications. Fungal invasion of nasal polyps may indicate common mechanisms of polyposis rhinosinusitis and *Mucorales* development.

Keywords: mucormycosis, polyposis rhinosinusitis, itraconazole, inhaled glucocorticosteroids

Received 1 September 2025; Revised 14 October 2025; Accepted 27 October 2025

For citation: Pavlush D.G., Matveeva N.Yu., Kalinichenko S.G., Pavlush E.N. Mucormycosis in a patient with polyposis rhinosinusitis: A clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:97–99. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-97-99

Corresponding author: Dmitry G. Pavlush, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0003-4794-9777; e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

Мукормикоз – инфекционное заболевание, возбудителем которого является мицелиальный инвазивный грибок *Mucorales*, который проявляет высокий уровень патогенности у иммунокомпрометированных пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды [1–4]. У пациентов с ЛОР-патологией клинические проявления мукормикоза характеризуются симптомами заложенности носа, кровоточивостью слизистой оболочки, изменением цвета кожи крыльев носа, опущением век, обильными слизистыми выделениями из носа [4, 5].

В связи со сложностью постановки диагноза мукормикоза у пациентов с полипозным риносинуситом и поздним обращением за медицинской помощью возможны тяжелые осложнения и даже летальный исход [4–6]. Проблема мукормикоза остается актуальной в клинической практике, что стимулирует поиск новых подходов, методик и препаратов для успешного лечения.

Клинический случай

Пациентка М., 37 лет, обратилась с консультативной и диагностической целью в медицинский центр

к врачу-оториноларингологу. Пациентка предъявляла жалобы на заложенность носа, затрудненное носовое дыхание, ринорею, снижение обоняния, появление неприятного запаха, дискомфорт в горле, головную боль, снижение работоспособности. Эти жалобы беспокоили в течение 6 месяцев. Одновременно отмечалась манифестация бронхиальной астмы. Пациентка была поставлена на диспансерный учет в поликлинике по месту жительства с диагнозом бронхиальная астма. Назначено лечение: ингаляционные глюкокортикостероиды (сальметерол + флутиказон 50 мкг+100 мкг/доза – 2 раза в сутки продолжительно).

В медицинском центре во время осмотра обнаружены полипозные массы в верхнем и среднем носовом ходу с двух сторон, слизисто-гнойное отделяемое, искривление перегородки носа в хрящевом и костном отделе влево. При пальпации и перкуссии околоносовые пазухи безболезненны.

По данным клинического анализа крови: эозинофилы – 25%, СОЭ – 28 мм/ч. Иммуноферментный анализ: IgE общий (кровь) – 282,8, IgA секреторный (слюна) – 800,2 мг/л. Цитология назального секрета: клетки плоского эпителия – 5–7 в п/з, сегментоядерные – 4%. Сдан бактериологический посев на условно патогенную микрофлору и грибы, по заключению роста микрофлоры и грибов не обнаружено.

При функциональном исследовании время мукоцилиарного транспорта составило 23 минуты, отмечалась редукция обоняния до 3-й степени, суммарный

объемный носовой поток (СОП) на вдохе и выдохе показал выраженное снижение проходимости в правой и левой половин носа (298 СОП мл/с).

Проведена компьютерная томография полости носа и околоносовых пазух. Полученные данные оценивали по шкале Lund – Mackay, результаты соответствовали 10 баллам. Этот показатель свидетельствует о значительном снижении воздушности околоносовых пазух (больше справа) и полости носа (нормальные значения в баллах 2–3).

По результатам обследования установлен клинический диагноз: хронический гиперпластический панриносинусит, ассоциированный с полипами, обострение. Пациентке показано плановое хирургическое лечение.

В стационаре 09.10.2022 г. проведена эндоскопическая пансинусотомия, полипотомия с двух сторон радиоволновым методом. Во время оперативного вмешательства выполнено удаление полипозных масс из полости носа, в верхнечелюстной пазухе справа иссечена патологически измененная слизистая оболочка. Послеоперационный период протекал без осложнений. Из стационара пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

При гистологическом исследовании в структуре слизистой оболочки полости носа и околоносовой пазухи обнаружена полипозно-измененная ткань с мицелиальными элементами мукормикоза. На основании результатов количественных, качественных и морфологических исследований, а также клинической

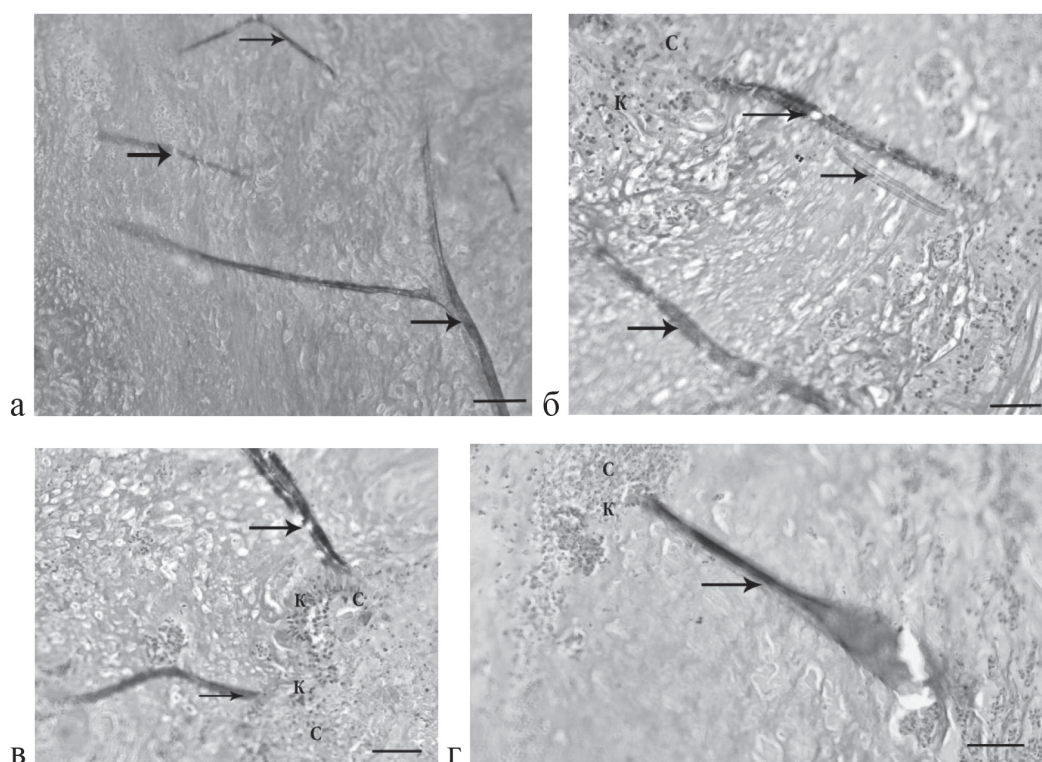


Рис. Мицелиальные элементы мукормикоза в слизистой оболочке полости носа (ткань полипа) при полипозном риносинусите. Идентифицированы стебель мукормикоза (стрелки); стеригма (с) и конидии (к). Окраска гематоксилином и эозином. Масштаб: 100 мкм.

картины установлен диагноз хронического гиперпластического, эозинофильного полипозного риносинусита с мукормикозом без деструкции (рис.).

В ноябре 2022 г. пациентка перенесла коронавирусную инфекцию, в этот период не получала лечение по поводу полипозного риносинусита с мукормикозом. В декабре 2022 г. она вновь обратилась в медицинский центр с жалобами на отсутствие обоняния, головную боль, чувство давления в области околоносовых пазух, густое и обильное слизисто-гнойное отделяемое из носа. Пациентке назначено этиопатогенетическое лечение: кларитромицин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки на 14 дней; капсулы интраконазол (из доступных на фармацевтическом рынке в этот период) по 200 мг 1 раз в сутки на 14 дней, топический интраназальный глюкокортикостероид спрей мометазон + олопатадин 25 мкг + 600 мкг /доза 2 раза в сутки продолжительно. Пациентка находилась на диспансерном динамическом наблюдении с 2022 по 2024 г.

В 2024 г. состояние пациентки значительно улучшилось, что подтвердилось клиническими методами обследования. Время мукоцилиарного транспорта составляло 7 минут, обоняние восстановилось до 1-й степени. При передней активной риноманометрии суммарный объемный носовой поток на вдохе и выдохе составил 1074 СОП мл/с. Динамика показателей компьютерной томографии околоносовых пазух по шкале Lund – Maskau соответствовала 4 баллам. При повторной биопсии в слизистой оболочке полости носа сохраняются морфологические признаки полипозного риносинусита, но мицелиальные элементы мукормикоза отсутствуют. Трудоспособность пациентки восстановлена. Она ведет активный образ жизни, продолжает получать базовую терапию с продолжительным назначением монтелукаста натрия 10 мг.

Представленный клинический случай демонстрирует редкое сочетание полипозного риносинусита и мукормикоза без деструкции. Развитие *Mucorales* произошло в строме полипа, где персистирует продуктивное воспаление. В полипах эозинофильного типа отмечается резкая активация ростовых, морфогенетических, провоспалительных и антиапоптотических факторов [6–8]. Не исключено, что последние создают благоприятную микросреду, обеспечивающую развитие грибковой инвазии.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПДГ, МНЮ, КСГ, ПЕН

Сбор и обработка материала – ПДГ, ПЕН

Написание текста – ПДГ, МНЮ, КСГ

Редактирование – КСГ

Литература / References

1. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi*. 2019;5(1):26. doi: 10.3390/jof5010026
2. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):26–34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley J, Verweij P, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367–76. doi: 10.1093/cid/ciz1008
4. Lee HJ, Cho SY, Lee DG, Park C, Chun HS, Park YJ. Characteristics and risk factors for mortality of invasive non-Aspergillus mould infections in patients with haematologic diseases: A single-centre 7-year cohort study. *Mycoses*. 2020;63(3):257–64. doi:10.1111/myc.13038
5. Carvalhaes CG, Rhomberg PR, Pfaller M, Castanheira M. Comparative activity of posaconazole and systemic azole agents against clinical isolates of filamentous fungi from a global surveillance programme. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(2):dlab088. doi:10.1093/jacamr/dlab088
6. Павлуш, Д.Г., Матвеева Н.Ю. Локализация NO-синтазы и малых апоптотических молекул в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(3): 63–9. [Pavlush DG, Matveeva NYu. Localization of nitric oxide synthases and small apoptotic molecules in the nasal mucosa in polypoid rhinosinusitis. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:63–9 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-63-9
7. Матвеева Н.Ю., Павлуш Д.Г., Калиниченко С.Г. Экспрессия про- и антиапоптотических молекул в слизистой оболочке полости носа при полипозном риносинусите. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(3):43–7. [Matveeva NYu, Pavlush DG, Kalinichenko SG. Expression of pro- and anti-apoptotic molecules in the mucous membrane of the nasal cavity with polypoid rhinosinusitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(3):43–7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/otorino20208503143
8. Матвеева Н.Ю., Павлуш Д.Г., Калиниченко С.Г. Морфогенез и молекулярная регуляция полипозного риносинусита. *Архив патологии*. 2025;87(1):68–76. [Matveeva NYu, Pavlush DG, Kalinichenko SG. Morphogenesis and molecular regulation of polyposis rhinosinusitis. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2025;87(1):68–76 (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol20258701168

ISSN 1609-1175



9 771609 117000

